

ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIEROS
INDUSTRIALES Y DE TELECOMUNICACIÓN

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA



Trabajo Fin de Grado

**Revisión sobre la exposición ambiental a
manganeso en aire ambiente y su
asociación con sus niveles en
bioindicadores y sus efectos neurológicos**

**(A review on environmental exposure to
airborne manganese, biomonitoring and
neurological outcomes)**

Para acceder al Título de

Graduado/a en Ingeniería Química

Autor: Paula Mantecón Cervera

Graduado/a en Ingeniería Química	i
ÍNDICE DE FIGURAS	iii
ÍNDICE DE TABLAS	iii
RESUMEN / ABSTRACT.....	iv
1. PLANTEAMIENTO.....	1
1.1 Introducción	1
1.2 Rutas de exposición a Mn ambiental	2
1.3 Fuentes antropogénicas de Mn en aire	6
1.4 Valores recomendados de Mn en aire.....	10
1.5 Niveles de Manganeseo en aire.....	11
1.6 Manganeseo en bioindicadores.....	15
1.7 Efectos sobre la salud derivados de exposición ambiental a Mn	19
2. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES Y OBJETIVOS	22
3. METODOLOGÍA.....	23
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	26
4.1 Referencias que cumplen los criterios de búsqueda.....	26
4.2 Niveles de Mn en aire	29
4.3 Niveles de Mn en bioindicadores	34
4.4 Asociación de la exposición a Mn con las funciones neurológicas.....	40
5. CONCLUSIONES.....	47
6. BIBLIOGRAFÍA.....	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1.- Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.

Figura 4.1.- Niveles medios de manganeso en aire recogidos en la bibliografía.

Figura 4.2.- Niveles máximos de manganeso en aire recogidos en la bibliografía.

Figura 4.3.- Niveles medios de manganeso en sangre, pelo y orina recogidos en la bibliografía.

Figura 4.4.- Niveles máximos de manganeso en sangre, pelo y orina recogidos en la bibliografía.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1.- Niveles medios de Manganeso en aire. Adaptada de World Health Organization, 2005.

Tabla 1.2.- Valores máximos, mínimos y medios para zonas rurales, urbanas e industriales en España (Querol y Cols., 2007). Adaptado de Lanza (2017).

Tabla 1.3.- Valores de concentración media de manganeso en aire en zonas urbanas e industriales.

Tabla 4.1.- Resumen de las referencias que cumplen con los criterios de búsqueda.

Tabla 4.2.- Niveles de Manganeso en aire recogidos en la bibliografía seleccionada.

Tabla 4.3.- Niveles de manganeso en bioindicadores recogidos en la bibliografía seleccionada.

Tabla 4.4.- Resumen de las funciones neurológicas evaluadas en la bibliografía en áreas expuestas a Mn ambiental.

RESUMEN / ABSTRACT

Durante los últimos años se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre las repercusiones que tiene la sobreexposición ambiental a manganeso (Mn) en aire en la salud humana. Por ello, el objetivo de este trabajo de fin de grado ha sido examinar y resumir todas las referencias publicadas hasta la fecha en el citado ámbito a través de una búsqueda sistemática en las bases de datos Scopus y MEDLINE, recopilando datos de Mn en aire, en bioindicadores y relacionándolos a su vez con efectos neurológicos, todo ello reflejado en tablas y gráficos.

Las referencias estudiadas muestran altas concentraciones de Mn en aire en las proximidades de fuentes industriales, como fábricas de aleaciones de Mn o procesamiento de mineral de Mn, así como áreas mineras donde se explotan yacimientos de dicho mineral. A pesar de ello, no existe regulación europea que establezca valores límite u objetivo de Mn en aire, pero la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto como valor guía medio anual 150 ng Mn/m³.

Para saber el grado de repercusión que pueden tener los altos niveles de Mn en aire sobre la salud, se evaluaron en la bibliografía estudiada grupos de sujetos expuestos (adultos, niños, ancianos, etc.), bien a través de la determinación de los niveles de Mn en matrices atmosféricas (material particulado, deposición atmosférica, polvo, etc.), o bien a través de biomarcadores de exposición (sangre, pelo, orina, etc.) y se asociaron a enfermedades neurológicas.

El pelo es el biomarcador más eficaz para reflejar exposiciones crónicas a bajas/moderadas concentraciones de Mn en aire y el que mejor correlaciona en general con la respuesta de las funciones neurológicas analizadas, aunque dicha correlación no siempre es significativa. Sin embargo, el análisis de sangre se utiliza más para exposiciones recientes, ya que el Mn tiene una vida media en sangre de 10 a 42 días.

Los resultados han mostrado que el intervalo de Mn en sangre es mucho más reducido y uniforme, con una media de 9,5 µg/L de Mn. En cambio, los niveles de Mn en pelo difieren mucho debido a los diferentes métodos de limpieza y análisis utilizados.

Tras el análisis de la bibliografía existente, se recomienda que se realicen estudios adicionales, tanto de los efectos sobre la salud que causa la exposición no ocupacional a Mn en aire, como estudios encaminados a establecer un valor límite u objetivo de Mn en aire para protección de la salud en aquellas zonas que aún no disponen del mismo, como es el caso de la Unión Europea.

RESUMEN/ABSTRACT

Over the last years, numerous epidemiological studies have been carried out on the effects of environmental overexposure to manganese (Mn) in air on human health. The objective of the present Degree Final Project has been to examine and summarize all the references published to date in the aforementioned field through a systematic search of the Scopus and MEDLINE databases; references containing data of Mn levels in environmental matrices and/or in bioindicators and relating them in turn with neurological effects were considered. The main results derived from the selected references were summarized in tables and graphs. Most of the studied references were cross-sectional epidemiological studies where groups of exposed subjects (adults, children, the elderly, etc.) were evaluated, either through the determination of the levels of Mn in atmospheric matrices (particulate material, atmospheric deposition, dust, etc.), or through biomarkers of exposure (blood, hair, urine, etc.) and were associated with neurological diseases.

The studied references show high concentrations of Mn in air in the vicinity of industrial sources, such as Mn alloys factories or Mn ore processing plants, as well as mining areas where deposits of Mn ores are exploited. Despite this, there is no European regulation that establishes limit or target values for Mn in air, but the World Health Organization (WHO) has proposed an annual guideline mean value of 150 ng Mn / m³.

Hair is the most effective biomarker for reflecting chronic exposures at low / moderate concentrations of Mn in air and the only one that best correlates in general with the response of the neurological functions analyzed, although this correlation is not always significant. However, blood may reflect better recent exposures, because Mn has a half-life in blood of 10 to 42 days.

The results have shown that the Mn interval in blood is much more reduced and uniform, with an average of 9.5 µg / L of Mn. In contrast, the levels of Mn in hair differ greatly due to the different cleaning and analysis methods used.

After the analysis of the existing bibliography, it is recommended that additional studies be carried out, both on the effects on health caused by non-occupational exposure to Mn in air, as well as studies aimed at establishing a limit/objective value of Mn in air for protection of health in the European Union.

1. PLANTEAMIENTO

1.1 Introducción

El Manganeseo (Mn) es un elemento esencial para la salud humana, necesario para la mineralización ósea, el metabolismo energético y proteico, la regulación del metabolismo celular y para el funcionamiento adecuado del sistema nervioso central humano (SNC). Sin embargo, en caso de sobreexposición, el manganeseo puede ser neurotóxico para los humanos (Menezes-Filho y cols., 2009; Roels y cols., 2012).

El Mn se produce de forma natural en el medio ambiente, pero también puede liberarse de fuentes antropogénicas. Los procesos industriales que utilizan Mn al igual que la minería pueden dar lugar a altas exposiciones ocupacionales y ambientales de Mn a partir de partículas de polvo y pueden conducir a un aumento de la contaminación de Mn en el agua, aire y suelo (Chen y cols., 2016).

Los seres humanos están expuestos principalmente a través de la dieta; sin embargo, la inhalación también es una ruta de exposición importante. El Mn incorporado está sujeto a mecanismos homeostáticos que regulan su concentración en el cuerpo, pero la exposición a través de la inhalación evita la mayoría de estos mecanismos de protección (Menezes-Filho y cols., 2009).

Inicialmente, la exposición al Mn estaba centrada en aquellas personas expuestas ocupacionalmente, particularmente los mineros, soldadores y fabricantes de acero, pero en la última década, la investigación se ha extendido a la población general, es decir, a aquellas personas que residen cerca de fábricas que utilizan Mn en su producción, ya que también están amenazadas, especialmente mujeres embarazadas y niños que viven en áreas industriales (Chen y cols., 2016).

La sobreexposición al Mn puede provocar manganismo, que presenta síntomas similares a los del Parkinson (Zheng y cols., 2011). Los síntomas neurológicos del manganismo incluyen disminución de la memoria y la concentración, fatiga, dolor de cabeza, vértigo, pérdida de equilibrio, insomnio, temblor de los dedos, etc. (Menezes-Filho y cols., 2009).

Los niños se han convertido en un grupo objetivo prioritario ya que son más susceptibles que los adultos a los efectos de sustancias químicas. Su mayor vulnerabilidad está relacionada con los aspectos físicos (relación de volumen, crecimiento crítico y etapas de desarrollo), alimentos (los niños beben más agua y comen más alimentos por unidad de peso corporal que los adultos) y su comportamiento (contacto directo con el suelo y otras superficies, tendencia a poner todo en la boca, etc.). El tiempo hasta la madurez neurológica abarca un período extenso que comienza en el primer mes posterior a la concepción y continúa a través de la gestación, la infancia y la adolescencia. El sistema nervioso central consta de diferentes áreas que son responsables de funciones específicas (por ejemplo, control motor, función sensorial, inteligencia, etc.). Estas áreas se desarrollan en un orden secuencial, pero son interdependientes, por lo que la interferencia durante cualquier fase o proceso de maduración puede afectar a las etapas posteriores del desarrollo (Rodríguez-Barranco y cols., 2013).

El establecimiento de un biomarcador para la intoxicación por Mn se ha convertido en un problema muy urgente. Según la Academia Nacional de Ciencias (1989), un marcador biológico o biomarcador se define como un indicador que significa un evento en un sistema biológico o en muestras de origen biológico (Zheng y cols., 2011).

El objetivo de esta revisión es resumir y examinar la literatura científica publicada hasta la fecha sobre la exposición al Mn en aire ambiente en sujetos (niños, adultos, así como embarazadas) a través de bioindicadores (sangre, pelo, uñas, saliva) relacionándolo todo a su vez con los efectos neurológicos evaluados en dichos sujetos.

1.2 Rutas de exposición a Mn ambiental

Los seres humanos están expuestos a los diferentes contaminantes a través de una variedad de fuentes ambientales, principalmente por vía oral (ingestión), aérea (inhalación), dérmica (contacto) e intravenosa (Chen y cols., 2016).

Para el caso particular del Mn, en áreas con bajo nivel de contaminación, la principal vía de exposición es la ingestión a través del consumo de alimentos o de suplementos dietéticos que contienen manganeso (ATSDR, 2016). Más del 90% de la ingesta

dietética total de Mn proviene de alimentos vegetales, especias y bebidas derivadas de plantas. Las personas que consumen alimentos ricos en manganeso tales como cereales, habichuelas y nueces, así como las que consumen mucho té, pueden tener un consumo de manganeso más alto que una persona promedio. La ingesta promedio de Mn es entre 2 y 9 mg/día (para una persona con un peso medio de 70 kg) (Bjørklund y cols., 2017) siendo el nivel adecuado de ingesta diaria de 2,3 mg / día para hombres y 1,8 mg / día para mujeres (Chen y cols., 2016).

Solo entre el 1 y 5% del Mn ingerido se absorbe a través del tracto gastrointestinal. Una vez absorbido en el plasma, el Mn se une a una serie de proteínas (la gamma-globulina, la albúmina y la transferrina) y se transporta al hígado. Una pequeña proporción del Mn se entrega y se almacena en los tejidos, incluido el cerebro, los huesos, el páncreas y el riñón. El exceso de Mn se elimina de la sangre, se conjuga con la bilis y luego se excreta en el intestino. Dado que la secreción hepática-biliar es la vía principal de eliminación de Mn, las personas con insuficiencia hepática tienen una probabilidad considerablemente mayor de retener Mn en el cuerpo (Chen y cols., 2016).

La intoxicación por manganeso en humanos causada por una alta ingesta dietética es una enfermedad que no está suficientemente descrita. En particular, los bebés pueden ingerir más cantidad que los niveles adecuados (0,5 a 1 mg / día) debido a las altas concentraciones de Mn en los alimentos preparados para bebés (Bjørklund y cols., 2017).

Otras de las rutas de exposición a Mn es a través de la ingesta de agua potable, pero es casi insignificante en comparación con la dieta, a excepción de poblaciones que consumen agua de pozos subterráneos con altos niveles de Mn. La contaminación del agua potable con Mn ha sido considerada como una amenaza toxicológica para la salud pública. Las mujeres embarazadas expuestas a altos niveles de Mn en el agua tienen un mayor riesgo de mortalidad infantil. Esta amenaza no se limita a la exposición en el útero, sino que también se extiende a la primera infancia (6-12 años).

Se examinó una población canadiense para evaluar los posibles efectos de la exposición a Mn en el agua potable. Bouchard y cols. (2011) encontraron que una

mayor exposición a Mn en el agua potable se asoció con puntuaciones de cociente de inteligencia más bajas (Chen y cols., 2016).

En 2011, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró el riesgo asociado a un valor elevado de Mn en el suministro público de agua, y suspendió las pautas para el Mn máximo permitido en el agua potable ($WMn < 400 \mu g / L$). Debido a que "este valor basado en la salud está muy por encima de las concentraciones de Mn que normalmente se encuentran en el agua potable, no se considera necesario derivar un valor de referencia formal", concluyó la OMS (Bjørklund y cols., 2017).

En cuanto a la exposición de Mn por inhalación, esta puede ser importante en determinados ambientes ocupacionales, como los que soportan los trabajadores de la industria de fabricación de ferroaleaciones de Mn y los soldadores principalmente. De igual manera, las personas que residen cerca de fábricas que utilizan Mn en su proceso de producción también están sometidas a un mayor grado de exposición por inhalación. En las áreas rurales existe un mayor riesgo por la sobreexposición como consecuencia de la aplicación de fungicidas y pesticidas que contienen Mn.

Un grupo de población especialmente susceptible son los niños en edad escolar, aquellos que viven cerca de áreas industriales con elevadas emisiones de Mn. Así se han hallado distintos estudios sobre la exposición de niños cerca de refinerías de ferromanganeso o distritos mineros.

Así, Riojas-Rodríguez y cols. (2010) y Torres-Agustín y cols. (2013) evaluaron una población de niños mexicanos que viven en un distrito minero. El primer estudio encontró una relación inversa entre el nivel de Mn en el pelo y el cociente de inteligencia (IQ), mientras que en el otro estudio también se observó una asociación inversa, pero con el aprendizaje y la memoria.

Menezes-Filho y cols. (2011), y Carvalho y cols. (2014) también examinaron niños brasileños que viven cerca de una refinería de ferromanganeso. Ambos estudios detectaron una asociación negativa entre el Mn en el pelo y el cociente de inteligencia, lo que indica que la exposición a Mn podría tener efectos directos e indirectos en la función intelectual.

Haynes y cols. (2015) también investigaron en los Estados Unidos a un grupo de niños que reside cerca de una refinería de ferromanganeso. Tanto el contenido elevado y bajo de Mn en el pelo se asociaron con puntuaciones del cociente de inteligencia más bajas.

Por tanto, de acuerdo a la literatura, la proximidad a áreas mineras y plantas de fabricación de aleaciones de Mn tiene un impacto negativo en la función intelectual de los niños (Chen y cols., 2016).

Finalmente, la exposición mediante contacto dérmico está más restringida a niños que pueden estar en contacto con suelo contaminado con elevados niveles de Mn, o bien cuando estén en contacto con líquidos que contienen Mn.

El gobierno federal de Estados Unidos desarrolla reglamentos y recomendaciones para proteger la salud pública. La EPA, la Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (OSHA) y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) son algunas agencias federales que desarrollan reglamentos para sustancias tóxicas. Estos reglamentos pueden imponerse por ley, en cambio, las recomendaciones para sustancias tóxicas desarrolladas por otras agencias tales como la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) y el Instituto Nacional de Salud y Seguridad Ocupacional (NIOSH) no pueden imponerse por ley.

Tanto los reglamentos como las recomendaciones contienen los niveles máximos de la sustancia tóxica en el aire, agua, suelo o alimentos para que no sobrepasen los niveles críticos que afectan tanto a animales como seres humanos. En algunas ocasiones estos niveles que no deben superarse difieren entre organizaciones federales debido a las diferentes duraciones de exposición.

La EPA ha establecido que la exposición a concentraciones de manganeso de 1 mg/L en el agua potable hasta 10 días no causará efectos adversos en un niño. Así mismo, también ha establecido que la exposición de por vida a concentraciones de manganeso en agua de 0,3 mg/L no causará efectos adversos. En relación con el aire de ambientes ocupacionales, la OSHA ha establecido un límite de 5 mg/m³ de manganeso como promedio durante una jornada de 8 horas diarias (ATSDR, 2016).

1.3 Fuentes antropogénicas de Mn en aire

El manganeso es una sustancia natural que se encuentra en diversos tipos de roca, sin embargo, en la naturaleza no se encuentra de forma pura, sino en forma de óxidos, carbonatos y silicatos. Por ello, está presente en el aire, suelo y agua debido a la erosión natural, e incluso debido a las erupciones volcánicas. No obstante, también se encuentra en el medio ambiente procedente de las fuentes antropogénicas como consecuencia de la liberación de manganeso durante la manufactura (producción de acero para aumentar su dureza y rigidez), uso o disposición de productos a base de manganeso (Chen y cols., 2016; ATSDR, 2016).

El manganeso es uno de los metales más utilizados en la industria. La producción mundial de silicomanganeso aumentó por segundo año consecutivo en 2017, alcanzando un nivel récord de 13,8 millones de toneladas. También en ese año, la producción de ferromanganeso con alto contenido en carbono se recuperó a 4,2 millones de toneladas, un 16% más que los 3,6 millones de toneladas producidas en 2016. Por otro lado, el suministro global de ferromanganeso refinado aumentó 300.000 toneladas en 2017 respecto al año anterior, alcanzando 1,6 millones de toneladas. La producción mundial de mineral de manganeso aumentó en 2017 debido a la creciente demanda de las fundiciones de aleación de Mn después de dos años de disminución. Alcanzó 18,6 millones de toneladas (Mn contenido), un 23% más que en 2016. La producción de metal de manganeso aumentó hasta 1,74 millones de toneladas en 2017, procediendo la mayor parte de la producción de China. Por último, la producción mundial de dióxido de manganeso electrolítico (EMD) aumentó a casi 400.000 toneladas en 2017 (Instituto internacional de Manganeso, 2018).

Los compuestos de manganeso se producen a partir de minerales de manganeso o de metal de manganeso. El manganeso metálico (ferromanganeso) se usa principalmente en la producción de acero junto con hierro fundido y en aleaciones para mejorar su dureza, rigidez y resistencia. En el caso de España, existen 5 plantas con una capacidad de producción en torno a 260.000 toneladas de aleaciones de manganeso (Lanza, 2017). Se requieren aproximadamente 2 toneladas de mineral de manganeso para

producir 1 tonelada de aleación de ferromanganeso (World Health Organization, 2005).

Una buena descripción de las principales fuentes antropogénicas de Mn se encuentra en el documento "Locating and estimating air emissions from sources of manganese" (US-EPA, 1984).

Las fuentes de emisión del manganeso se clasifican en dos: fuentes directas o fuentes indirectas. Éstas primeras incluyen fuentes que producen manganeso o consumen manganeso o un compuesto de manganeso para fabricar un producto utilizable. En cambio, las fuentes indirectas son aquellas que no producen Mn o productos que contienen manganeso y sólo lo manipulan porque está presente como impureza en materias primas o como aditivo en combustibles, como por ejemplo en la combustión de carbón y petróleo.

Fuentes directas

Entre las principales fuentes directas de Mn atmosférico destacan las emisiones fugitivas relacionadas con la minería del Mn, que incluyen la extracción, molienda, manipulación, transferencia y almacenamiento de minerales que contienen Mn.

Otra de las principales fuentes de emisión de Mn al aire es la fabricación de aleaciones de Mn, en donde se funde y reduce el mineral de Mn y otras materias primas en hornos de arco eléctrico. Las aleaciones de mayor producción son el silicomanganeso, el ferromanganeso de alto contenido en carbono y el de bajo contenido en carbono.

Por otro lado, otra fuente directa de emisiones de Mn es la producción de productos químicos en base manganeso, pero debido a que la mayoría de las operaciones en la fabricación de estos químicos se llevan a cabo en estado húmedo, las emisiones no son un problema; sin embargo, las emisiones de partículas que contienen Mn ocurren en las operaciones de secado, molienda y tostado que utilizan minerales y otros químicos que contienen Mn. Lo mismo pasa en la producción de óxido de manganeso por métodos químicos y electrolíticos. Estos compuestos de manganeso tienen una amplia variedad de usos. El dióxido de manganeso se usa comúnmente en la producción de pilas, fósforos, fuegos artificiales, materiales de porcelana y vidrio. El cloruro de manganeso se usa como catalizador en la cloración de compuestos orgánicos y en la

producción de baterías. El sulfato de manganeso (MnSO_4) se usa principalmente como fertilizante y como suplemento de ganado. El maneb (etileno-bis-ditiocarbamato de manganeso) se usa como un fungicida, por lo tanto, una fuente potencial de manganeso en el suelo y las plantas. El permanganato de potasio se usa como agente oxidante, desinfectante y para limpieza de metales (World Health Organization, 2005).

La producción de hierro y acero es otra fuente directa de emisión. El manganeso entra en el proceso de la fabricación de acero como minerales de Mn de baja calidad cargados en el alto horno y especialmente como ferroaleaciones añadidas para el afino del acero tanto en hornos de arco eléctrico como en hornos de oxígeno básico.

Por último, en la fabricación de baterías secas también se encuentran fuentes de emisión en los puntos de manejo inicial de los polvos de mineral de Mn o MnO_2 .

Fuentes indirectas

Adentrándonos en las fuentes indirectas, una de ellas son las emisiones de manganeso provenientes de los procesos de combustión que dependen del contenido de manganeso del combustible. La distribución del manganeso entre las cenizas volantes y las cenizas de fondo y el contenido de manganeso en las cenizas finas son dos factores muy importantes que influyen en las emisiones atmosféricas de manganeso.

Las emisiones de manganeso de las calderas son una función del tipo de combustible, el tipo de horno (o la configuración de cocción) y el tipo de dispositivo de control utilizado.

Por otro lado, la producción de cemento es una fuente potencial de emisiones de manganeso porque el manganeso puede ser un componente de las materias primas y porque los combustibles que contienen manganeso (por ejemplo, carbón y petróleo) se queman en los hornos y secadores del proceso. El Mn emitido está presente en partículas que se originan por la manipulación de las materias primas; también está presente en las partículas generadas en la combustión del combustible. La principal fuente de emisión de manganeso es el horno rotatorio. En la etapa inicial de molienda, las emisiones son más altas en las plantas de proceso seco que en las plantas de proceso húmedo.

Otra fuente de emisión indirecta son las que resultan de la incineración de desechos municipales y lodos de aguas residuales. Las concentraciones de manganeso en las aguas residuales municipales varían ampliamente, dependiendo de la población industrial de alcantarillado, la mezcla de aguas pluviales y sanitarias, y la cantidad de infiltración de material distinto del lodo de aguas residuales. La incineración municipal es un proceso que reduce el volumen de desechos sólidos al quemarse, generando unos gases de escape con partículas que pueden contener Mn, y que se envían a un dispositivo de control antes de ser emitidos a la atmósfera, generalmente precipitadores electrostáticos que eliminan hasta el 99% de todas las partículas.

Las emisiones de manganeso de la incineración de residuos municipales y de lodos de depuradora dependen de la concentración de manganeso de residuos o lodos, de la cantidad de manganeso adsorbida en las partículas o volatilizada en la corriente de gas, y del tipo de controles de contaminación del aire utilizados.

Finalmente, aditivos de combustible como los compuestos organometálicos de manganeso son otra fuente de emisión indirecta. El más importante es el tricarbonilmetil-ciclopentadienilmanganeso, conocido como MMT. Este aditivo se usa como un potenciador de octano en la gasolina (antidetonante). Después de unos años de uso en Estados Unidos, la EPA prohibió el empleo de MMT en gasolina sin plomo, debido a que provocaba que los vehículos motorizados no cumplieren con los niveles de emisión de hidrocarburos, y al incremento de las emisiones de Mn a la atmósfera por la combustión de gasolina con MMT. En cuanto a otros países, se aprobó el uso de MMT en Argentina, Australia, Bulgaria, Francia y la Federación Rusa y se aprobó de forma condicional para su uso en Nueva Zelanda. Según el principal productor de MMT, Ethyl Corporation, actualmente se vende en 25 países. No obstante, ciertas regiones han comenzado a establecer limitaciones a su contenido en este tipo de carburantes, como es el caso de Europa (8 mg/L), la cual también exige que se identifique en el etiquetado de los surtidores.

Tras la combustión de gasolina con MMT, el tamaño de las partículas que contienen Mn emitidas a la atmósfera varía de 0,1 a 0,45 μm . Es una de las principales fuentes de manganeso como contaminante en la atmósfera urbana, particularmente en áreas de alta densidad de tráfico.

La contribución del MMT a las concentraciones de manganeso en la atmósfera es difícil de establecer, ya que puede estar asociada con otras actividades industriales, así como con el polvo de las carreteras y el polvo arrastrado por el viento. Sin embargo, aunque el manganeso puede ser un pequeño porcentaje del material particulado suspendido total medido en ciudades, como Montreal, la contribución del MMT a los niveles de manganeso en el aire podría ser significativa, ya que puede dar cuenta de niveles estables de manganeso ante la disminución del total de concentraciones de partículas en suspensión (World Health Organization, 2005).

1.4 Valores recomendados de Mn en aire

Debido a su condición de componente no cancerígeno, no existe una legislación europea que regule los niveles límite en aire a pesar de la existencia de estudios que demuestran los efectos negativos de la sobreexposición a manganeso (Lanza, 2017).

No obstante, varias agencias han preparado evaluaciones de riesgo para el manganeso y han propuesto niveles de concentración recomendados para la exposición oral o inhalación crónica de Mn en el medio ambiente. Las pautas para la exposición por inhalación de Mn del ambiente incluyen lo siguiente:

Según la guía de calidad del aire de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la concentración de manganeso anual en aire no puede exceder los 150 ng/m^3 (WHO, 2005). En EEUU, la Agencia de Protección Ambiental (EPA) establece una concentración en aire de referencia (RfC) para el Mn de 50 ng/m^3 .

Por otro lado, la ATSDR estableció en 2008 un nivel de riesgo mínimo (MRL) de 300 ng/m^3 para Mn inhalado durante una exposición crónica (>364 días) (ATSDR, 2012).

En cuanto a una exposición ocupacional, el Instituto de Seguridad y Salud Ocupacional (NIOSH) de EEUU establece el límite de 500 mg/m^3 de Mn considerado peligroso para la salud y la vida. Además, establece un límite máximo de concentración recomendado de 1 mg/m^3 para exposiciones de larga duración y 3 mg/m^3 para las cortas (Santamaría, 2008).

1.5 Niveles de Manganeso en aire

Los niveles de Mn en áreas rurales y urbanas sin fuentes puntuales de Mn varían aproximadamente de 5-70 ng Mn/m³, mientras que los niveles de aire ambiente promedio de Mn cerca de las fuentes industriales varían de 130 a 300 ng Mn/m³ (Santamaría, 2008).

Actualmente, la concentración promedio de Mn en el aire en zonas urbanas y rurales de los Estados Unidos es de 40 y <10 ng/m³ respectivamente. Sin embargo, este valor puede alcanzar los 300 ng/m³ en áreas cercanas a industrias. Ohio, por ejemplo, libera la mayor cantidad de Mn en los EE.UU., aproximadamente 2901 toneladas por año. Así mismo, tiene el mayor número de casos de intoxicación por Mn. Países que extraen y procesan la mayor cantidad de Mn son considerablemente más propensos a tener una elevada contaminación atmosférica (Chen y cols., 2016).

Se han realizado más estudios en las últimas décadas con el objetivo de conocer valores medios de Mn en aire. Según el informe del Consejo Nacional de Investigación de Canadá (Stockes y cols., 1988), las concentraciones de Mn en aire suelen ser más bajas en lugares remotos (de 0,5 a 14 ng/m³ promedio), más altas en áreas rurales (40 ng/m³ promedio), y más altas aún en zonas urbanas (aproximadamente 65-166 ng/m³ promedio) (ver tabla 1.1).

Tabla 1.1. Niveles medios de Manganeso en aire. Adaptada de World Health Organization, 2005.

Tipo de localización	Año	Concentración media ng/m ³	Rango ng/m ³
Aire atmosférico^a			
Reportado en 1982			
Remoto:			
-Continental		3,4	<0,18-9,30
-Oceánico		14,2	0,02-79
-Polar		0,5	0,01-1,5
Rural		40	6,5-199
Urbano:			
-Canadá		65	20-270
-USA		93	5-390
-Europa		166	23-850
-Otros		149	10-590
Aire ambiente US^b			
No urbano	1953-1957	60	
	1965-1967	12	
	1982	5	
Urbano	1953-1957	110	
	1965-1967	73	
	1982	33	
Junto a fuentes de Mn	1953-1957	-	
	1965-1967	250-8300	
	1982	130-140	

La media de las concentraciones anuales de Mn es de 10-30 ng/m³ en áreas alejadas de fuentes industriales y 10-70 ng/m³ en áreas urbanas y rurales sin fuentes puntuales importantes de manganeso (World Health Organization, 2005).

Los promedios anuales de las concentraciones de Mn pueden aumentar a 200-300 ng/m³ en el aire cerca de las fundiciones y a más de 500 ng/m³ cerca de plantas de fabricación de aleaciones de Mn (World Health Organization, 2005).

Por ejemplo, durante el período 1981–1992, Loranger y Zayed (1994) encontraron concentraciones promedio de Mn en Montreal, Canadá, de 20 y 60 ng/m³ en áreas de baja y alta densidad de tráfico, respectivamente. Posteriormente, Loranger y Zayed (1997) encontraron que la concentración promedio de Mn total en un sitio urbano en Montreal era de 27 ng/m³.

En la década de 1970, las concentraciones medias anuales de Mn oscilaron de 3 a 14 ng/m³ en Frankfurt y Munich (Alemania), de 42 a 455 ng/m³ en Bélgica, y de 20 a 800 ng/m³ en ciudades japonesas (World Health Organization, 2005).

Las concentraciones de Mn en el aire en los Estados Unidos han disminuido en las últimas tres décadas. Se cree que se debe principalmente a la instalación de controles de emisiones industriales. También en Ontario, Canadá, las concentraciones medias anuales de Mn en el aire han disminuido, junto con los niveles totales de partículas en suspensión.

En la tabla 1.2 se pueden observar los niveles máximos, mínimos y medios de zonas urbanas, rurales e industriales en España (Querol y cols., 2007).

Tabla 1.2. Valores máximos, mínimos y medios para zonas rurales, urbanas e industriales en España (Querol y Cols., 2007). Adaptado de Lanza (2017)

Descripción	Mn mín ng/m ³	Mn máx ng/m ³	Mn medio ng/m ³
Zona rural	5	5	-
Zona urbana	4	23	-
Zona industrial: producción de acero	-	-	87
Zona industrial: producción de acero inoxidable	-	-	25
Zona industrial: producción de cobre	-	-	15
Zona industrial: petroquímica	-	-	8

En el estudio realizado por Querol y cols. (2007) no se incluyeron niveles de Mn en áreas cercanas a plantas de aleaciones de Mn, como la Bahía de Santander. Estos se pueden observar en la tabla 1.3, junto con niveles de Mn en otras áreas de influencia industrial y minera en Canadá y México; en dicha tabla se pueden observar niveles de Mn claramente superiores a los valores habituales en ambientes rurales y urbanos.

Tabla 1.2. Valores de concentración media de manganeso en aire en zonas urbanas e industriales.

Localización	Año	Descripción	Mn medio ng/m ³	Referencia
Guarnizo (España)	2009	Zona urbana: Cercanía a planta de ferroaleaciones	118	Ruiz y cols., 2014
Guarnizo (España)	2008	Zona urbana: Cercanía a planta de ferroaleaciones	160,4	Ruiz y cols., 2014
Santander (España)	2009	Zona urbana: Cercanía a planta de ferroaleaciones	31,6	Arruti y cols., 2011
Santander (España)	2007	Zona urbana: Cercanía a planta de ferroaleaciones	165,8	Moreno y cols., 2011
Torrelavega (España)	2007	Zona urbana	28,7	Moreno y cols., 2011
Alto de Maliaño (España)	2005	Zona urbana: Cercanía a planta de ferroaleaciones	781	CIMA, 2006
Beauharnois (Canadá)	2001	Zona industrial: Alrededores de planta de ferroaleaciones tras 10 años de su cierre	2190	Boudissa y cols., 2006
Chiconcoac (México)	1997	Zona minera	2311	Aldape y cols., 1999

1.6 Manganeso en bioindicadores

A lo largo de los últimos años se han realizado muchos estudios sobre población expuesta a manganeso ambiental para determinar si la detección de Mn en tejidos o fluidos biológicos puede servir como biomarcadores para predecir niveles de exposición pasados o actuales y/o el grado de repercusión que puede tener sobre la salud.

Un biomarcador es un indicador (cualquier sustancia o metabolito) que muestra un cambio medible en el organismo, ya sea bioquímico, fisiológico o morfológico para estimar los niveles de exposición externa o para predecir el potencial de efectos para la salud (Santamaría, 2008).

Para ser un biomarcador razonable de la exposición a Mn, lo ideal es que las medidas biológicas muestren lo siguiente: los cambios relacionados con la exposición deben observarse en matrices biológicas (por ejemplo, sangre, orina, heces, leche materna, piel y cabello); diferencias relativamente grandes en los resultados de la evaluación entre la exposición y los grupos de control; y un umbral razonable o valor de corte por encima del cual un individuo expuesto a Mn puede ser diferenciado de los no expuestos (Zheng y cols., 2011).

Hay tres clases de biomarcadores principalmente: biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad. En muchos estudios, el Mn se ha utilizado como bioindicador en exposiciones ocupacionales, ya que el Mn se puede medir directamente en la sangre, el suero, la orina, el pelo y las heces. Sin embargo, utilizar un biomarcador de exposición va a depender de la precisión del nivel de exposición ambiental, que generalmente requieren de estudios previos para dar validez al bioindicador.

Se ha intentado utilizar biomarcadores de Mn como una medida de la exposición acumulativa o para relacionar la exposición con los efectos neurológicos. Algunos estudios informaron de que el Mn en sangre está relacionado con la exposición y los efectos neurológicos, mientras que otros reportaron que los niveles de manganeso en el cabello y la orina fueron un factor predictivo de exposición y/o efectos de resultados.

Estos estudios son difíciles de interpretar cuando se trata de exposición por ingestión o inhalación, debido a que el Mn es un componente dietético esencial y está presente en todos los tejidos y líquidos humanos, por ello hay que tener en cuenta los niveles de referencia al evaluar los estudios.

Los niveles de manganeso en muestras biológicas pueden verse alterados debido a una variedad de factores como, por ejemplo, los diversos estados de enfermedad, o simplemente por la ingesta de alimentos cuyo promedio varía de 2 a 9 mg/día, además de los suplementos de vitaminas y minerales que también pueden proporcionar hasta 20 mg de Mn al día (Santamaría, 2008). Por todo esto, los resultados de manganeso informados en los estudios pueden ser erróneos cuando se intenta establecer una correlación biológica.

Actualmente se utilizan principalmente tres biomarcadores para estudiar la exposición a manganeso: la concentración de metal en sangre, orina y pelo. Los más utilizados en estudios ocupacionales son la sangre y la orina. Los niveles normales de Mn en sangre (MnB) varían de 7 a 12 µg/L (Santamaría, 2008).

La excreción urinaria de Mn (MnU) no es un buen indicador ya que el Mn se excreta principalmente en la bilis, y sólo aproximadamente el 1% se excreta en la orina. En el cabello existe la posibilidad de contaminación externa que puede afectar los niveles de Mn en el pelo. Por ello es importante lavar varias veces el pelo siguiendo los protocolos establecidos en la literatura antes de proceder a su digestión para su análisis. Los niveles de orina suelen ser inferiores a 1 µg/L y los niveles de cabello suelen ser inferiores a 4 mg/kg.

El análisis de sangre es el método más eficaz debido a que el Mn tiene una vida media en sangre de 10 a 42 días, mientras que la orina tiene una vida media de menos de 30 horas. Otro motivo es que, a través de la exposición por inhalación, el Mn obtiene fácilmente acceso a la circulación sanguínea. Por lo tanto, la mayoría de las investigaciones sobre biomarcadores de Mn se han centrado inicialmente en la concentración de Mn en la sangre.

Estas vidas medias relativamente cortas hacen que el MnB o MnU se utilicen más para exposiciones recientes, en lugar de servir como un marcador de exposición crónica como es el caso del cabello.

También se ha intentado utilizar biomarcadores de Mn como una medida de exposición acumulativa como se había dicho anteriormente. En algunos estudios se informa de que los trabajadores expuestos a Mn tuvieron niveles más altos de manganeso en sangre y excretaron más cantidad de metal en la orina que los sujetos de control no expuestos.

Roels y cols. (1987) informaron que no había correlación entre el MnU o MnB con los niveles actuales de Mn en el aire o la duración de exposición a Mn de manera individual en trabajadores de una planta que produce óxidos y sales de Mn. De manera grupal, hubo una correlación significativa entre el MnB y la exposición en un pasado, sin embargo, no hubo asociación con los niveles actuales de Mn en aire. En cambio, el MnU y los niveles de exposición actuales de Mn tuvieron una cierta correlación, pero no con las exposiciones anteriores. Los autores concluyeron que, sobre una base grupal, el MnU parece reflejar una exposición muy reciente, mientras que el MnB puede reflejar la carga corporal de Mn.

Tsalev y cols. (1977) estudiaron los niveles de Mn en sangre entre trabajadores expuestos en una fábrica de aleaciones y trabajadores no expuestos. Estos últimos tuvieron un nivel promedio de MnB de 10 µg/L mientras que los trabajadores expuestos a 1 mg/m³ durante 1,5,10 y >10 años, los niveles medios de MnB fueron 16, 11, 13 y 13 µg /L respectivamente, lo que indica que la concentración de MnB no aumentó con la duración del empleo.

Los biomarcadores de efecto se definen como alteraciones bioquímicas, fisiológicas, de comportamiento u otras alteraciones dentro de un organismo que puede reconocerse como un deterioro o una enfermedad. Estos cambios neurológicos no se han establecido ni validado para el Mn, aunque algunos estudios han intentado correlacionar los biomarcadores y los efectos neurológicos. Mergler y Baldwin (1997) señalaron una falta de relación dosis-respuesta entre los parámetros internos (MnB, MnU y capilares del cabello) y externos de la exposición o los resultados del

comportamiento neurológico. Además, no se conoce el nivel de MnB asociado con los efectos neurológicos.

Chandra y cols. (1981) informaron que los soldadores tenían niveles de MnU más altos que los controles, y también tenían más síntomas neurológicos, por lo que se dedujo que el MnU elevado puede servir como un biomarcador de efecto.

Lander y cols. (1999) informaron que, aunque no existen valores límite biológicos para Mn en sangre, se han observado efectos en trabajadores con aumentos de entre 1 y 4 µg/L en MnB por encima de los grupos de control.

En conclusión, estos estudios parecen sugerir que la concentración de Mn en sangre sirve como un indicador de exposición en base grupal, refleja la exposición reciente, y distingue a los trabajadores expuestos a Mn de los sujetos de control en el nivel individual. El motivo de la falta de sensibilidad asociada con el uso de Mn en sangre para identificar trabajadores individuales parece estar relacionado con la discrepancia significativa entre la vida media en sangre y el tejido.

Otro posible indicador de la exposición a Mn es la concentración de Mn en la saliva (MnV). Los seres humanos secretan 800–1500 ml de saliva cada día, lo que hace que la saliva sea un fluido corporal de fácil acceso para el estudio de biomarcadores (Zheng y cols., 2011).

Wang y cols. (2008) recogieron muestras de saliva de grupos de soldadores expuestos a Mn y compararon las concentraciones de Mn en saliva con Mn en suero (MnS). Se observó un aumento significativo tanto en MnV como en MnS cuando se compararon los soldadores expuestos a Mn con los sujetos control. Sin embargo, la variación en las concentraciones de MnV se asoció solo con los años de empleo de los soldadores, y el MnV exhibió una variación mucho mayor entre los sujetos evaluados que el MnS. Este resultado llevó a los autores a concluir que los cambios en MnV son similares a los de MnS, lo que sugiere que este marcador no proporciona una mejor indicación de la exposición a Mn que el MnS.

Además de los biomarcadores mencionados, estudios recientes también han determinado la posibilidad de evaluar la exposición a Mn mediante su presencia en las uñas.

Por último, otros biomarcadores de Mn podrían ser la dopamina (DA), una hormona y neurotransmisor presente en varios animales, incluidos vertebrados e invertebrados; la prolactina (PRL), un indicador indirecto de la función dopaminérgica y el ácido homovanílico (HVA), un metabolito aguas abajo de la DA. Las tres moléculas han sido probadas como posibles biomarcadores para la exposición a Mn. Se han observado mayores niveles de PRL en trabajadores varones expuestos a Mn con neurotoxicidades manifestadas previamente. Sin embargo, la información sobre estas moléculas es limitada y no concluyente. Más recientemente, se ha planteado la posibilidad de utilizar moléculas de transducción de señales como posibles biomarcadores moleculares de la neurotoxicidad del manganeso. Se necesita más investigación para determinar la eficacia de las moléculas asociadas con DA como biomarcadores de toxicidad de Mn (Zheng y cols., 2011).

En resumen, se necesita más investigación para desarrollar biomarcadores validados de exposición, efecto y susceptibilidad para Mn (Santamaría, 2008).

1.7 Efectos sobre la salud derivados de exposición ambiental a Mn

Se han realizados numerosos estudios sobre la posible asociación entre las funciones neurológicas y la exposición a Mn ambiental, evaluada tanto a partir de su nivel en aire como en bioindicadores.

En dichos estudios se ha comprobado que una sobreexposición ambiental al manganeso puede tener repercusiones en la salud humana, como en las funciones motoras, cognitivas, estado de ánimo, etc. Dado que el principal objetivo de esta revisión es la recopilación y análisis de trabajos de investigación originales que aborden la posible asociación de la exposición ambiental a Mn con efectos sobre la función neurológica no se va a proceder a describir con detalle dichos trabajos, aunque sí se van a comentar brevemente los trabajos de revisión (reviews) que han sido publicados hasta la fecha en la temática descrita.

En las últimas décadas, algunas revisiones han tratado la exposición a Mn y su asociación con efectos adversos para la salud en la población general (Bjørklund y cols., 2017; Chen y cols., 2016; Coetzee y cols., 2016; Hudnell, 1999; Menezes -Filho y cols., 2009; Rodríguez-Barranco y cols., 2013; Roels y cols., 2012; Santamaria, 2008;

Zoni y cols., 2007), algunos de ellos enfocados en los niños, que se considera el grupo más susceptible a exposición a Mn (Bjørklund y cols., 2017; Coetzee y cols., 2016; Menezes-Filho y cols., 2009; Rodríguez-Barranco y cols., 2013). La mayoría de estos documentos concluyeron que la exposición a Mn puede causar signos y síntomas neuroconductuales y neurológicos. La literatura reciente también ha discutido los mecanismos por los cuales el Mn ejerce toxicidad en los seres humanos. Sin embargo, este tipo de estudios está fuera del alcance de esta revisión y no se tratará aquí.

Bjørklund y cols. (2017) discutieron los efectos de la función cognitiva, conductual y motora en niños expuestos a Mn; llegaron a la conclusión de que los niños altamente expuestos obtenían peores resultados en la escuela y en las pruebas de comportamiento neurológico. Chen y cols. (2016) informaron que la población en riesgo mostraba una función intelectual, un aprendizaje y una memoria más deficientes. Hudnell (1999) también sugirió que el riesgo de un diagnóstico de un síndrome similar al de Parkinson puede aumentar con la exposición continua de Mn y el envejecimiento. Menezes-Filho y cols. (2009) a partir de un análisis de 12 artículos de investigación concluyeron que una mayor exposición a Mn en niños se asociaba con funciones cognitivas más deficientes y comportamiento hiperactivo. Rodríguez-Barranco y cols. (2013) encontraron que, en 14 de 17 artículos, obtenidos de una búsqueda en la literatura basada en la evaluación de los efectos en la salud de la exposición a Mn, se reportaba un efecto negativo significativo en el desarrollo neurológico o trastornos del comportamiento en niños. Un metaanálisis realizado a partir de los datos de estos artículos reveló que un aumento en la exposición a Mn (medido como un aumento del 50% de los niveles de Mn en el cabello) se asociaría con una disminución de 0,7 puntos en el coeficiente de inteligencia (IQ) de niños de edad avanzada (6-13 años). Roels y cols. (2012) también calcularon una disminución general en el coeficiente intelectual total de 2,62 puntos para un aumento de 10 veces el Mn capilar utilizando los datos de 617 niños de tres áreas expuestas a Mn (México, Brasil y Quebec en Canadá). Coetzee y cols. (2016) también concluyeron que el cabello es el biomarcador más consistente de la exposición a Mn en niños, al encontrar una asociación inversa entre los niveles de cabello-Mn y las puntuaciones de IQ. Teniendo en cuenta los diferentes efectos neuroconductuales y neuropsicológicos asociados con

la exposición a Mn identificados en una revisión de la literatura, Zoni y cols. (2007) propusieron una batería de pruebas y cuestionarios para aplicar en estudios epidemiológicos que incluyen pruebas de funciones motoras, velocidad de respuesta, funciones cognitivas, capacidades intelectuales, estado de ánimo y síntomas.

Por último, debido a que la exposición a Mn puede comenzar muy temprano en la vida, tanto durante el desarrollo prenatal como el postnatal a través de la ingesta alta de Mn durante la lactancia pudiendo alcanzar hasta 300 veces los valores normales en leche humana y de vaca, se prevén futuros estudios de cohorte de nacimientos, para una evaluación más completa de los cambios en el desarrollo que pueden ser importantes para los efectos a largo plazo.

En conclusión, debido a la variedad de las pruebas empleadas, es evidente que no existe un acuerdo general sobre qué pruebas son las más fiables para detectar cambios neurológicos en sujetos expuestos a Mn.

Varios investigadores han intentado definir varios criterios para la selección de pruebas: una validez y reproducibilidad demostradas, evaluadas en estudios anteriores sobre la exposición a Mn; una sensibilidad a las alteraciones neurotóxicas tempranas en áreas potencialmente afectadas por la exposición a Mn; y la posibilidad de administrar los instrumentos en el campo bajo condiciones estándar. Además, una batería de pruebas debe cumplir con algunos requisitos: ser lo suficientemente sensible como para detectar una alteración funcional temprana debido a la exposición a Mn; detectar disminuciones en el rendimiento a nivel preclínico; sea fácil de administrar y de duración relativamente corta para evitar la sobrecarga mental de los sujetos; ser confiable y no estar sujeto a la práctica de los efectos de aprendizaje; generar hipótesis sólidas para mayor investigación (Zoni y cols., 2007).

2. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

Tal y como se ha descrito en la introducción, el manganeso puede provocar daños en la salud humana en caso de sobreexposición, dado su carácter neurotóxico. No sólo es liberado de forma natural sino también de fuentes antropogénicas, principalmente a través de emisiones de partículas a la atmósfera, por ello, una de las rutas de exposición más importantes es a través de la inhalación. A pesar de ello, no existe regulación europea que establezca valores límite para este metal en aire ambiente. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto como valor guía medio anual 150 ng Mn/m^3 , valor que puede sobrepasarse en el entorno de determinadas actividades industriales como la minería de Mn, el procesado de dicho mineral y la fabricación de aleaciones de Mn.

A lo largo de estos años hasta la fecha de hoy, se han realizado numerosos estudios, generalmente de tipo transversal, sobre grupos de voluntarios informando de las consecuencias de la exposición ambiental a manganeso en aire. Para ello evaluaron a grupos expuestos, bien a través de la determinación de los niveles de Mn en matrices atmosféricas (material particulado, deposición atmosférica, polvo, etc.), o bien a través de biomarcadores de exposición (sangre, pelo, orina, etc.) y se asociaron a enfermedades neurológicas que provocan daños en la salud humana.

Por todo ello, el presente trabajo de fin de grado tiene como objetivo resumir y examinar todas las publicaciones hasta la fecha en el citado ámbito, a través de una búsqueda sistemática en las bases de datos Scopus y MEDLINE, recopilando datos de Mn en aire, en bioindicadores y relacionándolos a su vez con efectos neurológicos. Para ello se han elaborado tablas y gráficos que permitan tener una visión más clara y directa de toda la información recogida en la bibliografía estudiada.

3. METODOLOGÍA

- Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura científica en las bases de datos electrónicas Scopus y MEDLINE, utilizando la estructura de búsqueda descrita en la figura 1. Esta figura muestra la combinación de palabras claves utilizadas en la búsqueda bibliográfica.

La búsqueda se organizó para cumplir los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

- Criterios de inclusión

- a) Artículos publicados en inglés.
- b) Artículos en los que los participantes han estado expuestos a Mn ambiental en el aire, independientemente de que se hayan evaluado los niveles de Mn en aire, ya sea mediante modelado o mediante medición.
- c) Artículos que muestren el análisis de Mn en biomarcadores de un conjunto de participantes o que contengan resultados sobre pruebas neurológicas realizadas sobre los participantes, o ambas.
- d) Población estudiada de todas las edades, por lo tanto, los bebés, niños y adultos fueron considerados en la búsqueda.

- Criterios de exclusión

Se han excluido artículos basados en estudios ocupacionales, trabajos con animales (ratas, monos, ratones) y otras rutas de exposición a Mn distintas de la inhalación, como por ejemplo la ingestión de agua.

- Selección de referencias

Las referencias resultantes de la búsqueda se seleccionaron primero por título y resumen para determinar su relevancia, y luego se revisaron cuidadosamente los

textos completos de las referencias seleccionadas. También se detectaron referencias adicionales al verificar la lista de referencias de los artículos seleccionados. Los artículos de revisión de la literatura (reviews) se excluyeron del análisis mostrado en la sección de resultados y discusión; sin embargo, algunas revisiones identificadas en todo el proceso se han incluido y discutido brevemente en la sección de introducción.

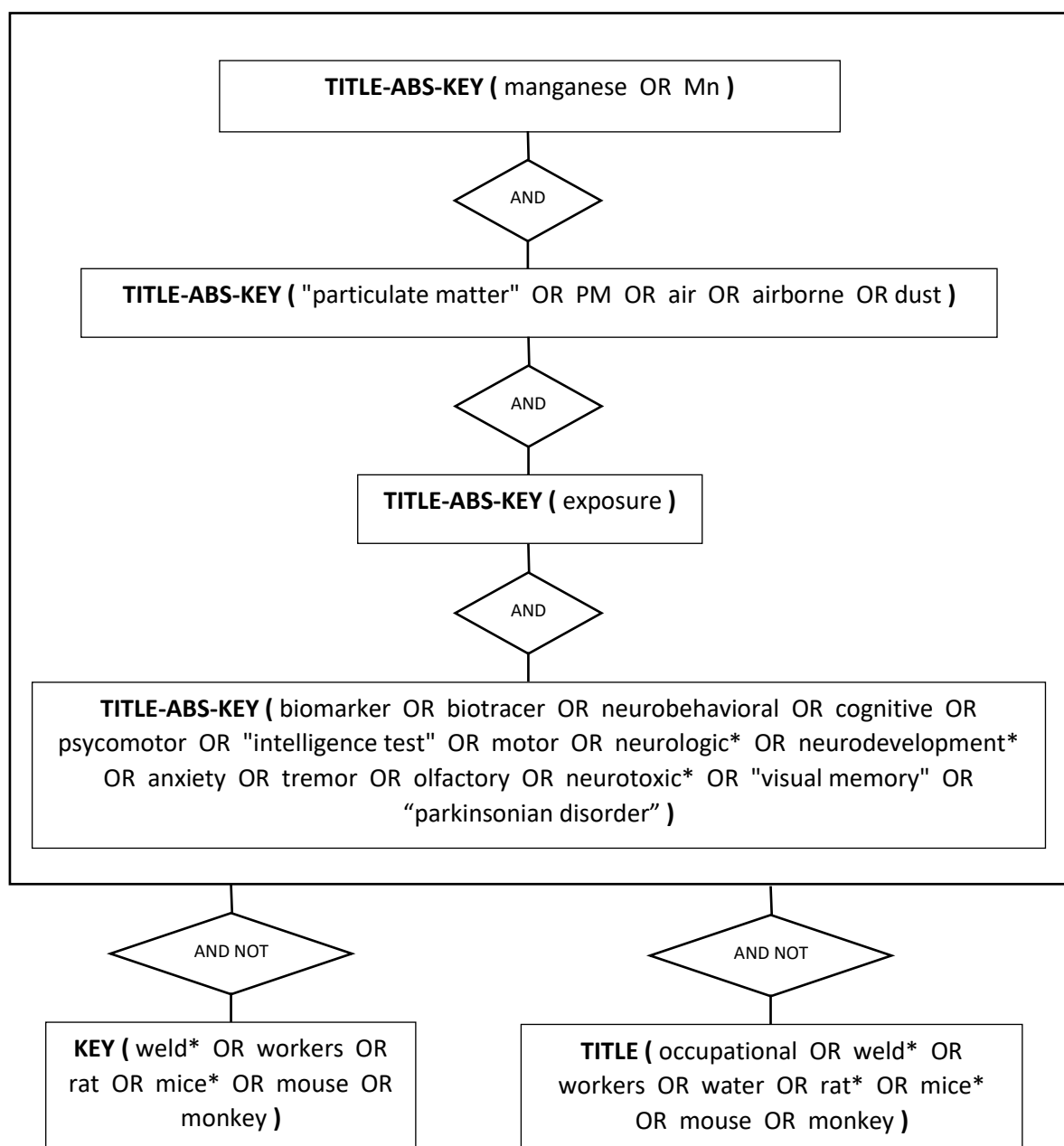


Figura 3.1. Diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda

La estrategia indicada en la figura 3.1 se aplicó a las dos bases de datos empleadas tal como se indica a continuación:

Búsqueda en Scopus:

(TITLE-ABS-KEY (manganese OR mn) AND TITLE-ABS-KEY ("particulate matter" OR pm OR air OR airborne OR dust) AND TITLE-ABS-KEY (exposure) AND TITLE-ABS-KEY (biomarker OR biotracer OR neurobehavioral OR cognitive OR psychomotor OR "intelligence test" OR motor OR neurologic OR neurodevelopment* OR anxiety OR tremor OR olfactory OR neurotoxic* OR "visual memory" OR "parkinsonian disorder") AND NOT KEY (weld* OR workers OR rat OR mice* OR mouse OR monkey) AND NOT TITLE (occupational OR weld* OR workers OR water OR rat* OR mice* OR mouse OR monkey)) AND DOCTYPE (ar)*

Búsqueda en MEDLINE:

(((((manganese[Title/Abstract] OR Mn[Title/Abstract])) AND ("particulate matter"[Title/Abstract] OR PM[Title/Abstract] OR air[Title/Abstract] OR airborne[Title/Abstract] OR dust[Title/Abstract])) AND exposure[Title/Abstract]) AND (biomarker[Title/Abstract] OR biotracer[Title/Abstract] OR neurobehavioral[Title/Abstract] OR cognitive[Title/Abstract] OR psychomotor[Title/Abstract] OR "intelligence test"[Title/Abstract] OR motor[Title/Abstract] OR neurologic[Title/Abstract] OR neurodevelopment*[Title/Abstract] OR anxiety[Title/Abstract] OR tremor[Title/Abstract] OR olfactory[Title/Abstract] OR neurotoxic*[Title/Abstract] OR "visual memory"[Title/Abstract] OR "parkinsonian disorder"[Title/Abstract])) NOT (occupational[Title] OR weld*[Title] OR worker[Title] OR water[Title] OR rat*[Title] OR mice*[Title] OR mouse[Title] OR monkey[Title]))*

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Referencias que cumplen los criterios de búsqueda

Tras la ejecución de la búsqueda detallada en la metodología (que incluye los criterios de exclusión indicados y también excluye los reviews) se obtuvieron 169 referencias en Scopus y 171 en PubMed.

Como resultado del análisis de los títulos y abstracts, se seleccionaron 35 artículos en Scopus y 30 en PubMed (estos 30 estaban incluidos en la lista de Scopus). A partir de las referencias encontradas en estos artículos, la selección se amplió hasta 47. Por lo tanto, los estudios que figuran en estos artículos seleccionados cumplen con el requisito de haberse realizado en un área donde la población está expuesta a Mn en aire (urbana o industrial), y además se han evaluado a los participantes del estudio, o bien mediante bioindicadores, o bien mediante respuesta de la función neurológica, o ambas.

Estos 47 artículos fueron revisados y organizados en cuatro tablas:

- La primera tabla (Tabla 4.1) resume el contenido de los 47 artículos seleccionados, indicando en cada referencia el país, tipo de área de estudio, población de estudio y tres columnas cualitativas donde se indica si se ha evaluado el nivel de Mn en aire, a través de bioindicadores, y si se estudian efectos neurológicos.
- La segunda tabla (Tabla 4.2) refleja los datos sobre la evaluación de los niveles de Mn en aire, ya sea mediante medición o modelado, y en las diferentes matrices relacionadas con el Mn en aire (TSP, PM10, PM2.5, depósito atmosférico, polvo, etc.).

En total hay 24 de 47 referencias que reportan datos sobre evaluación del Mn en aire.

- La tercera tabla (Tabla 4.3) incluye los niveles de Mn en los diferentes bioindicadores (sangre, pelo, orina, saliva, etc.).

En total hay 43 de 47 referencias que reportan datos sobre Mn en bioindicadores.

- La cuarta tabla (Tabla 4.4) incluye las funciones neurológicas evaluadas y los tipos de test realizados a los participantes.

En total hay 31 de 47 referencias que reportan datos sobre efectos en la función neurológica.

Tabla 4.1. Resumen de las referencias que cumplen con los criterios de búsqueda

Referencia	País	Tipo de área de estudio	Población de estudio	Evaluación de Mn en aire	Mn en biomarcadores	Asociación con efectos neuro
Baldwin et al. (1999)	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Adultos	X	X	
Batterman et al. (2011)	Sudáfrica	Urbana/Industrial	Niños	X	X	
Beuter et al. (1999)	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Adultos		X	X
Bolté et al. (2010)	Canadá	Urbana/rural	Adultos	X	X	
Bowler et al. (2012)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Adultos	X	X	X
Bowler et al. (2015)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn y junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Adultos	X		X
Bowler et al. (2016)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn y junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Adultos	X		X
Carvalho et al. (2014)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Carvalho et al. (2018)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Chiu et al. (2017)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas y en activo	Niños		X	X
Chung et al. (2015)	Corea del Sur	Urbana/Industrial	Madres/Niños		X	X
De water et al. (2018)	México	Urbana	Madres/Niños		X	X
Eastman et al. (2013)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas y en activo	Niños		X	
Guarneros et al. (2013)	México	Junto a minas de Mn	Adultos		X	X
Haynes et al. (2010)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Adultos	X	X	
Haynes et al. (2012)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños	X	X	
Haynes et al. (2015)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Haynes et al. (2018)	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Niños	X	X	X
Hernández-Bonilla et al. (2016)	México	Junto a minas de Mn	Niños	X	X	X
Kim et al. (2009)	Corea del Sur	Urbana	Niños		X	X
Kim et al. (2011)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Adultos	X	X	X
Kornblith et al. (2018)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn y junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Adultos	X		X
Lin et al. (2011)	Taiwán	Tráfico rodado	Recién nacidos		X	
Lucas et al. (2015)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas y en activo	Niños	X	X	
Lucchini et al. (2007)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas y en activo	Adultos	X		X
Lucchini et al. (2012)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Niños	X	X	X
Lucchini et al. (2014)	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Adultos	X	X	X
Menezes-Filho et al. (2009)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños	X	X	
Menezes-Filho et al. (2011)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Menezes-Filho et al. (2014)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Mergler et al. (1999)	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Adultos		X	X
Molina-Villalba et al. (2015)	España	Minería/Industrial	Niños		X	
Montes et al. (2008)	México	Junto a minas de Mn	Adultos		X	
Ranzi et al. (2013)	Italia	Industrial/Rural (incinerador de residuos sólidos)	Adultos		X	
Reis et al. (2015)	Portugal	Industrial	Adultos	X	X	
Riojas-Rodríguez et al. (2010)	México	Junto a minas de Mn	Niños	X	X	X
Rodrigues et al. (2018a)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Rodrigues et al. (2018b)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños	X	X	
Rodríguez-Agudelo et al. (2006)	México	Junto a minas de Mn	Adultos	X	X	X
Rugless et al. (2014)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Niños		X	X
Santos-Burgoa et al. (2001)	México	Junto a minas de Mn	Adultos	X	X	
Solís-Vivanco et al. (2009)	México	Junto a minas de Mn	Adultos	X	X	X
Standridge et al. (2008)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Adultos		X	X
Torrente et al. (2005)	España	Urbana/Industrial	Niños		X	X
Torres-Agustín et al. (2013)	México	Junto a minas de Mn	Niños	X	X	X
Viana et al. (2014)	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Adultos		X	X
Vimercati et al. (2016)	Italia	Industrial	Adultos		X	

4.2 Niveles de Mn en aire

Los siguientes estudios mostrados en la tabla 4.2 informan sobre los niveles evaluados de Mn en aire. En todos ellos, se indica la ciudad y país donde se ha llevado a cabo dicho estudio; el tipo de área de estudio, ya sea rural, urbana, zona minera, industrial, o simplemente un área de control para poder comparar datos; el tipo de evaluación, si ha sido a través de una medición o un modelo; el tipo de captador, bien estacionario o bien personal (PEM); la matriz de evaluación (PM10, PM2,5, etc.); el nivel medio, mínimo y máximo con sus respectivas unidades; y por último, el año en el que se ha evaluado el Mn en aire y el periodo que ha durado la evaluación.

Se puede observar que el tipo de evaluación predominante en la mayoría de los estudios es la medición, excepto algunos estudios que se han realizado en Estados Unidos que son a través de un modelo, AERMOD (programa que simula la dispersión de los contaminantes en el aire y su deposición; realiza sus cálculos tomando en cuenta las características del terreno y la presencia de edificios cercanos a la fuente de emisión y usa datos meteorológicos tanto superficiales como de la capa superior atmosférica).

Bowler y cols. (2012) y Kim y cols. (2011) evaluaron el Mn en aire de Marietta (Estados Unidos), un área industrial junto a fábricas de aleaciones de Mn mediante el modelo AERMOD, obteniendo en ambos estudios un nivel medio en Mn-aire de 180 ng/m^3 alcanzando un máximo de 960 ng/m^3 . Otro estudio realizado también por Bowler y cols. (2015; 2016), evaluó el Mn en aire en diferentes matrices también en la ciudad de Marietta y en East Liverpool, un área industrial junto a plantas de procesado de mineral de Mn. En este estudio se puede ver como el nivel medio y máximo de TSP y PM10 son mayores en East Liverpool que en Marietta, alcanzando un nivel máximo de 6320 ng/m^3 en TSP y 2210 ng/m^3 en PM10. En cambio, el nivel medio de PM2,5 es mayor en Marietta (50 ng/m^3).

Otra zona donde se han realizado estudios similares ha sido México, concretamente en el distrito de Molango en las localidades de Tolago y Chiconcoac, utilizando siempre un área de control para comparar datos, en este caso, la ciudad de Agua Blanca. Hernández-Bonilla y cols. (2016) realizaron un mismo estudio en dos años diferentes.

Evaluaron el Mn en aire en dos matrices, PM₁₀ y PM_{2,5}. Se puede apreciar como en ambos años, tanto en 2006 como en 2013, los valores de PM₁₀ y PM_{2,5} son mucho más elevados en Tolago y Chiconcoac que en Agua Blanca, debido a que la primera es una zona próxima a minas de Mn. Además, como se puede observar en la tabla 4.2, en el año 2013 hay una disminución de los valores medios con respecto al 2006, pasando de 80 ng/m³ en PM_{2,5} y 470 ng/m³ en PM₁₀ a 10 ng/m³ en PM_{2,5} y 240 ng/m³ en PM₁₀ en 2013.

Rodríguez-Agudelo y cols. (2006) y Solís-Vivanco y cols. (2009) realizaron también un estudio en la misma zona (Molango, México). Para evaluar el Mn en aire, utilizaron captadores personales (PEM) en 79 individuos para el primer estudio y 81 en el segundo. Ambos autores obtuvieron un valor medio en PM₁₀ de 420 ng/m³, alcanzando un máximo de 5860 ng/m³. Por otro lado, Santos-Burgoa y cols. (2001), se centraron de forma general en el Estado mexicano de Hidalgo mediante un captador estacionario, obteniendo un valor medio en PM₁₀ de 70 ng/m³, alcanzando un máximo de 100 ng/m³.

Por último, Italia también es otro foco de estudio de algunos autores debido a su actividad industrial en el pasado y actualmente. Lucas y cols. (2015) estudiaron tres ciudades de Italia: Bagnolo Mella, área industrial junto a una fábrica activa de aleaciones de Mn; Valcamonica, área con varias plantas de ferroaleaciones de Mn ya clausuradas; y Lago de Garda, una zona de control. La evaluación del Mn se hizo a través del polvo, obteniendo un valor medio más alto en Bagnolo Mella lógicamente (11700 µg/g), 1350 µg/g en Valcamonica y 580 µg/g en Lago de Garda. Lucchini y cols. (2012; 2014) evaluaron el Mn en PM₁₀ a través de captadores personales en Valcamonica y Lago de Garda. En el primer estudio se halló un valor medio de 49,5 ng/m³, con un máximo de 516,7 ng/m³; mientras que, en el segundo, fueron 26,41 ng/m³ con un máximo de 103 ng/m³. En Lago de Garda los datos son más bajos como cabe esperar en ambos estudios. También se hicieron mediciones en el suelo, obteniendo 1026 µg/g en Valcamonica comparado con los 421 µg/g en Lago de Garda.

A continuación, para una mejor observación de los niveles de Mn obtenidos en la bibliografía se han elaborado dos gráficos de cajas que recogen los niveles de Mn tanto

en aire, TSP, PM10 Y PM2,5 con el número (“n”) de datos que se dispone de cada matriz.

En la primera figura (4.1) se representan los niveles medios de Mn, y además se señalan los niveles fijados y/o recomendados por la ATSDR (300 ng/m³), WHO (150 ng/m³) y la EPA (50 ng/m³). En él se puede observar como el rango de datos de Mn-aire y TSP es más amplio y menos uniforme que el de PM2,5 o PM10.

En la caja de Mn-aire y TSP existe un valor atípico (880 ng/m³), ya que todos los demás datos están por debajo de 433 ng/m³, que en este caso es el máximo; y el mínimo es 22 ng/m³, siendo la mediana 195 ng/m³.

Para los niveles de Mn en PM10, el rango es más reducido, siendo el máximo 470 ng/m³ y el mínimo 12,5 ng/m³. La mediana es de 49 ng/m³. También se observa que el 75% de los valores están por debajo de 310 ng/m³.

Por último, en el caso de las partículas PM2,5, los datos están más concentrados en un rango más estrecho, con un máximo de 80 ng/m³ y un mínimo de 10 ng/m³. También existe un punto atípico bien destacado por encima del máximo (151 ng/m³) y la mediana es de 30 ng/m³.

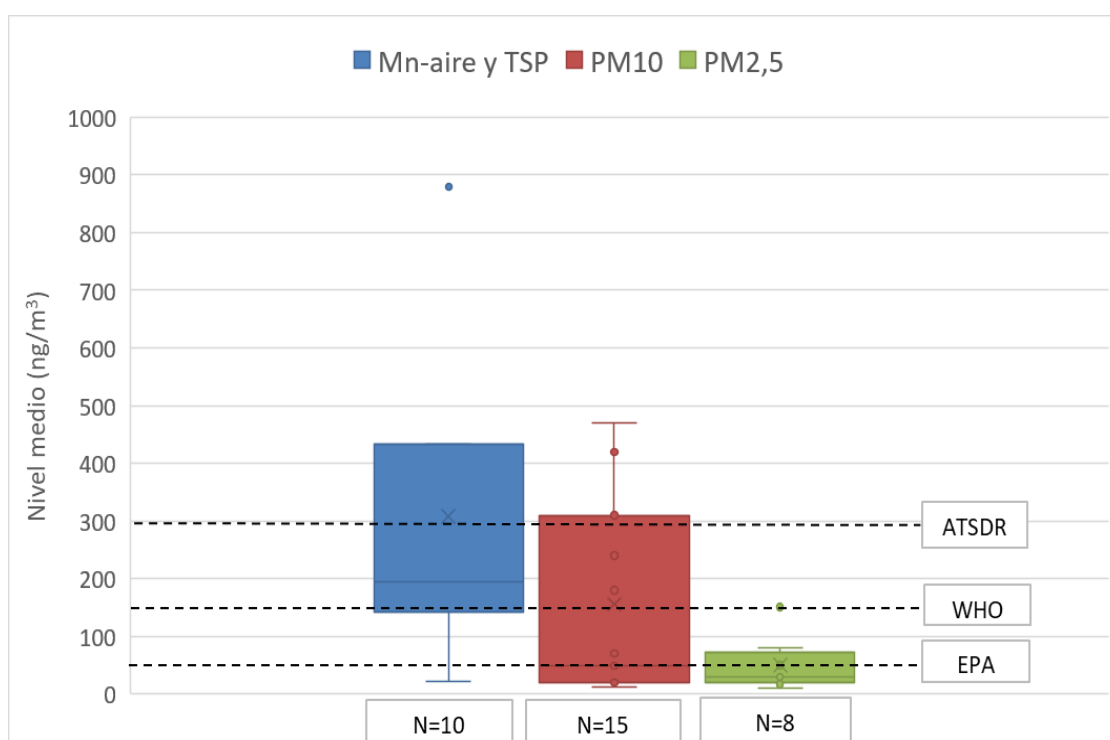


Figura 4.1. Niveles medios de manganeso en aire recogidos en la bibliografía

La segunda figura (4.2) representa los niveles máximos de Mn en cada matriz. Al igual que en el anterior gráfico, los datos de Mn-aire y TSP están más dispersos que los de PM10 o PM2,5.

En el caso de Mn-aire y TSP se aprecia un valor atípico de 18130 ng/m³ en Marietta (Estados Unidos). El mayor nivel máximo es de 6320 ng/m³ y el más bajo es de 35 ng/m³. La mediana tiene un valor de 1500 ng/m³, pero como se puede observar, está más cerca del bigote inferior, por lo que los niveles máximos de Mn-aire y TSP tienen más valores bajos que altos.

Por otro lado, en cuanto al nivel de Mn en PM10 hay un máximo de 2210 ng/m³, estando el 75% de los datos por debajo de este valor, con un valor atípico por encima de 5860 ng/m³ medido en Molango, México. El valor mínimo dentro de estos niveles máximos es de 19 ng/m³, y la mediana es de 89,4 ng/m³. Como en el caso anterior, también tiende a tener niveles máximos más bajos que altos.

Por último, el nivel máximo de Mn en PM2,5 presenta un valor más elevado de 439 ng/m³ y un mínimo de 34,5 ng/m³. Hay un valor atípico medido en Valcamonica en 2001 y la mediana es de 72,25 ng/m³.

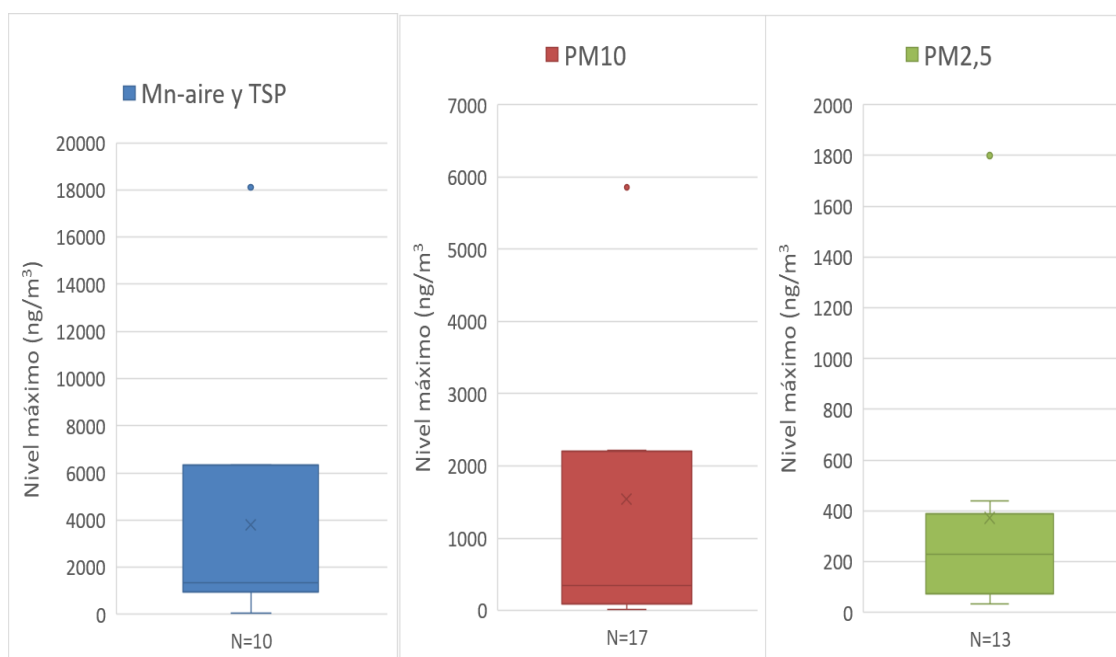


Figura 4.2. Niveles máximos de manganeso en aire recogidos en la bibliografía

Tabla 4.2 Niveles de Manganeso en aire recogidos en la bibliografía seleccionada

Referencia	Ciudad	País	Tipo de área de estudio	Tipo de evaluación de Mn en aire	Tipo de modelo	Tipo de captador	Matriz	Nivel medio	Mínimo	Máximo	Unidades	Año	Periodo
Baldwin et al. (1999)	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición		Estacionario	TSP	22	9	35	ng/m ³	1996	3 semanas
	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición		Estacionario	PM10	12.5	7	19	ng/m ³	1996	3 semanas
Batterman et al. (2011)	Durban	Sudáfrica	Urbana	Medición		Estacionario	PM10	49	4.7	172.5	ng/m ³	2004/2005	9 meses
	Durban	Sudáfrica	Urbana	Medición		Estacionario	PM2.5	17	0.2	115.9	ng/m ³	2004/2005	9 meses
Bolté et al. (2010)	Montreal	Canadá	Urbana	Medición		Estacionario	Respirable, PM5	25	8	69	ng/m ³		3 días
	St-Philippe	Canadá	Rural	Medición		Estacionario	Respirable, PM5	5	2	15	ng/m ³		3 días
Bowler et al. (2012)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		Mn-aire	180	40	960	ng/m ³	1991/1995	5 años
Bowler et al. (2015; 2016)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		TSP	210	30	1610	ng/m ³	2003/2013	11 años
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		PM10	180	30	1330	ng/m ³	2003/2013	11 años
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		PM2.5	50	7	340	ng/m ³	2003/2013	11 años
	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Modelado	AERMOD		TSP	880	10	6320	ng/m ³	2003/2013	11 años
	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Modelado	AERMOD		PM10	310	5	2210	ng/m ³	2003/2013	11 años
	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Modelado	AERMOD		PM2.5	30	1	230	ng/m ³	2003/2013	11 años
Haynes et al. (2010)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		Mn-aire	130	10	18130	ng/m ³	2006	1 año
Haynes et al. (2012)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición		Personal(PEM)	PM2.5	8.1 (GM)*	1.5	54.5	ng/m ³	2009/2010	7 meses
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	11 (GM)*	4.5	34.5	ng/m ³	2009/2010	7 meses
Haynes et al. (2018)	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Medición (datos de Ohio EPA)		Estacionario	TSP	433.3	110	1010	ng/m ³	2003/2014	12 años
	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Medición (datos de Ohio EPA)		Estacionario	TSP	433.3	90	1040	ng/m ³	2013/2014	15 meses
Hernández-Bonilla et al. (2016)	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	80			ng/m ³	2006	1 año
	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM10	470			ng/m ³	2006	1 año
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM2.5	30			ng/m ³	2006	1 año
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM10	20			ng/m ³	2006	1 año
	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	10			ng/m ³	2013	1 año
	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM10	240			ng/m ³	2013	1 año
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM2.5	30			ng/m ³	2013	1 año
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM10	20			ng/m ³	2013	1 año
Kim et al. (2011)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		Mn-aire	180	40	960	ng/m ³	2001	1 año
Kornblith et al. (2018)	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	Modelado	AERMOD		Mn-aire		10	6320	ng/m ³		10 años
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Modelado	AERMOD		Mn-aire		30	1610	ng/m ³		10 años
Lucas et al. (2015)	Bagnolo Mella	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición			Polvo	11700	487	183000	µg/g	2010-2013	35 meses
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición			Polvo	1350	407	8240	µg/g	2010-2013	35 meses
	Lago de Garda	Italia	Control	Medición			Polvo	580	258	7240	µg/g	2010-2013	35 meses
Lucchini et al. (2007)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	690 (GM)*	200	1800	ng/m ³	2001	
Lucchini et al. (2012)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición		Personal(PEM), n=125	PM10	49.5	1.24	516.7	ng/m ³		
	Lago de Garda	Italia	Control	Medición		Personal(PEM), n=64	PM10	27.4	5.3	85.9	ng/m ³		
Lucchini et al. (2014)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición		Personal(PEM), n=153	PM10	26.41	1.99	103	ng/m ³		24 horas
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	Medición		n=153 Suelo	1026	473	1724	µg/g			
	Lago de Garda	Italia	Control	Medición		Personal(PEM), n=101	PM10	20.96	2.44	68.1	ng/m ³		24 horas
	Lago de Garda	Italia	Control	Medición		n=102 Suelo	421	313	549	µg/g			
Menezes-Filho et al. (2009)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	151	11	439	ng/m ³	2007	7 días
Reis et al. (2015)	Estarreja (Aveiro)	Portugal	Industrial	Medición			Polvo	265	186	472	µg/g		
Riojas-Rodríguez et al. (2010)	Molango	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM10	130 (mediana)	10	2200	ng/m ³	2006-2007	
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM10	20 (mediana)			ng/m ³	2006-2007	
Rodríguez et al. (2018)b	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	Medición			Deposición bruta		38.1	1443.3	µg/m ² /día		37-41 días
Rodríguez-Agudelo et al. (2006)	Molango	México	Junto a minas de Mn	Medición		Personal(PEM), n=79	PM10	420	3	5860	ng/m ³	2002	3 meses
Santos-Burgoa et al. (2001)	Estado de Hidalgo	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM10	70	30	100	ng/m ³		5 días
Solis-Vivanco et al. (2009)	Molango	México	Junto a minas de Mn	Medición		Personal(PEM), n=81	PM10	420	0	5860	ng/m ³		
Torres-Aguatín et al. (2013)	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	Medición		Estacionario	PM2.5	80 (mediana)	20	240	ng/m ³	2007	14 días
	Agua blanca	México	Control	Medición		Estacionario	PM2.5	20 (mediana)	3	90	ng/m ³	2007	7 días

* Abreviaciones: GM, media geométrica.

4.3 Niveles de Mn en bioindicadores

En la mayor parte de los estudios mostrados en la tabla 4.3 se utilizan como bioindicadores de exposición los niveles de Mn en las tres principales matrices biológicas: sangre, pelo y orina. También hay otros autores que utilizan la saliva, uñas tanto de la mano como del pie, e incluso dentina prenatal como bioindicadores.

En cuanto a la sangre, son muchos los estudios realizados en diferentes países. Haynes y cols. (2010) examinaron un grupo de 135 adultos residentes en Marietta (Estados Unidos), dando como resultado un nivel medio de 9,12 µg/L de Mn en sangre. Estos mismo autores años posteriores evaluaron en la misma ciudad a los sujetos más susceptibles, los niños, obteniendo resultados de Mn en sangre similares (9,5 y 9,67 µg/L). También examinaron a niños residentes en East Liverpool, un área próxima a una planta de procesamiento de mineral de Mn, obteniendo un valor un poco más alto, 10,06 µg/L.

Bowler y cols. (2012) y Kim y cols. (2011) estudiaron los niveles de Mn en sangre en adultos, tanto en Marietta (n=100) como en Mount Vernon (n=90), un área de referencia por su bajo número de grandes empresas. Ambos autores hallaron los mismos valores medios de Mn en sangre (9,65 y 9,48 µg/L respectivamente).

Lucchini y cols. (2012; 2014) realizaron dos estudios, primero con adolescentes y después con ancianos. Ambos estudios han sido realizados en dos áreas, Valcamonica y Lago de Garda (Italia). A pesar de ser esta última un área de control, ambos grupos de sujetos tuvieron resultados muy similares de Mn en sangre como se puede apreciar en la tabla. También en Italia, Lucas y cols. (2015) evaluaron a un grupo de 546 niños residentes de la Provincia de Brescia. El resultado fue 11,3 µg/L, una media entre el área de referencia y la zona industrial junto a fábricas de aleaciones de Mn. Así todo, un resultado más alto que en Valcamonica.

Por último, México es el país donde más nivel de Mn en sangre se ha registrado debido a la existencia de minas de manganeso. Varios estudios como el de Santos-Burgoa y cols. (2001) y de Water y cols. (2018) han hallado niveles medios de hasta 17 µg/L de

Mn en sangre, en adultos y madres respectivamente. A pesar de estos valores atípicos, en líneas generales los niveles de Mn en sangre están alrededor de 9-10 $\mu\text{g/L}$.

Todo lo contrario ocurre con el pelo como biomarcador de exposición. El rango de los resultados es muy amplio, desde 0,06 $\mu\text{g/g}$ hasta 15,2 $\mu\text{g/g}$. Esto se atribuye a los diferentes mecanismos de limpieza del pelo que se utilicen. Como se puede observar, México y Brasil son los dos países con los datos más elevados en comparación con España, Italia y Estados Unidos.

En México y Brasil, el procedimiento de limpieza es más simple que el empleado en los estudios realizados en Italia, por lo que los valores pueden estar sobreestimados debido a contaminación exógena del cabello que no ha sido completamente eliminada.

Los valores más altos de manganeso en pelo se recogen en la ciudad de Simões Filho (Brasil), junto a una fábrica de aleaciones de Mn. Carvalho y cols. (2014; 2018) y Menezes-Filho y cols. (2014) estudiaron un grupo de 70 niños cuyo resultado fue 14,6 $\mu\text{g/g}$ de Mn. Estos últimos autores también estudiaron a un grupo de madres, obteniendo una cantidad de Mn en pelo de 10,71 $\mu\text{g/g}$. En 2007, realizaron otro estudio con 109 niños recogiendo el valor más alto, 15,2 $\mu\text{g/g}$. Por otro lado, otras ciudades con concentraciones altas de Mn en pelo son Tolago y Chiconcoac (México). Dos estudios realizados por Guarneros y cols. (2013) y Torres-Agustín y cols. (2013) obtuvieron resultados de 9,73 y 14,2 $\mu\text{g/g}$.

En cambio, en Italia se registraron valores mucho más bajos, como los obtenidos en Bagnolo Mella y Valcamonica en el estudio de Eastman y cols. (2013), 0,134 y 0,07 $\mu\text{g/g}$ respectivamente. También en la zona industrial de Tarragona (España), con un 0,18 $\mu\text{g/g}$ de Mn en pelo según Torrente y cols. (2005).

Por último, las concentraciones medias de Mn en orina tienen un valor más definido, entre 0,1 y 1 $\mu\text{g/L}$, salvo excepciones. Todos los estudios revisados han sido realizados en Italia y uno en Huelva, España. Este último analiza un grupo de 261 niños en 2012 obteniendo un valor de 0,12 $\mu\text{g/L}$ a pesar de ser una zona minera/industrial. Ranzi y cols. (2013) analizaron en Modena (Italia) un grupo de adultos en 2010 dando como resultado 0,69 $\mu\text{g/L}$ de Mn en orina, un valor más alto ya puede atribuirse a la existencia de un incinerador de residuos sólidos.

A continuación, se muestran dos gráficos de cajas con los niveles medios y máximos de Mn en los diferentes bioindicadores (sangre, pelo y orina). Como se observa en la primera figura (4.3), se han recogido 29 valores entre todos los estudios revisados. Hay cuatro valores atípicos de Mn en sangre (22,5; 17,71; 17 y 14,3 $\mu\text{g/L}$), ya que el nivel máximo medio es de 11,3 $\mu\text{g/L}$, siendo la mediana de 9,26 $\mu\text{g/L}$. En el documento *"Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (2018)"* vienen reflejados valores de Mn en sangre y orina para la población de Estados Unidos clasificados por edad, género, raza y etnia. En él se muestra las medias geométricas, medias, percentiles 75, 90 y 95 y el tamaño de la muestra. Con ello podemos comprobar que la media de Mn en sangre en el citado informe está en torno a 9,5 $\mu\text{g/L}$. En el caso del pelo, los valores medios están mucho más dispersos debido a los mecanismos de limpieza utilizados, siendo la mediana de 0,77 $\mu\text{g/g}$, mucho más próxima al valor medio mínimo (0,06 $\mu\text{g/g}$) que al máximo (15,2 $\mu\text{g/g}$). Como se aprecia, el 75% de los datos están por debajo de 7,78 $\mu\text{g/g}$. Para la orina el intervalo de valores es mucho más estrecho, con un valor medio mínimo de 0,12 $\mu\text{g/L}$ y un máximo de 0,69 $\mu\text{g/L}$. La mediana se halla en unos 0,175 $\mu\text{g/L}$. Hay un valor atípico de 2,7 $\mu\text{g/L}$ registrado en Taranto (Italia), una zona industrial. En el informe anteriormente nombrado, la media de Mn en orina es de 0,120 $\mu\text{g/L}$ para la población estadounidense entre los años 2011-2014.

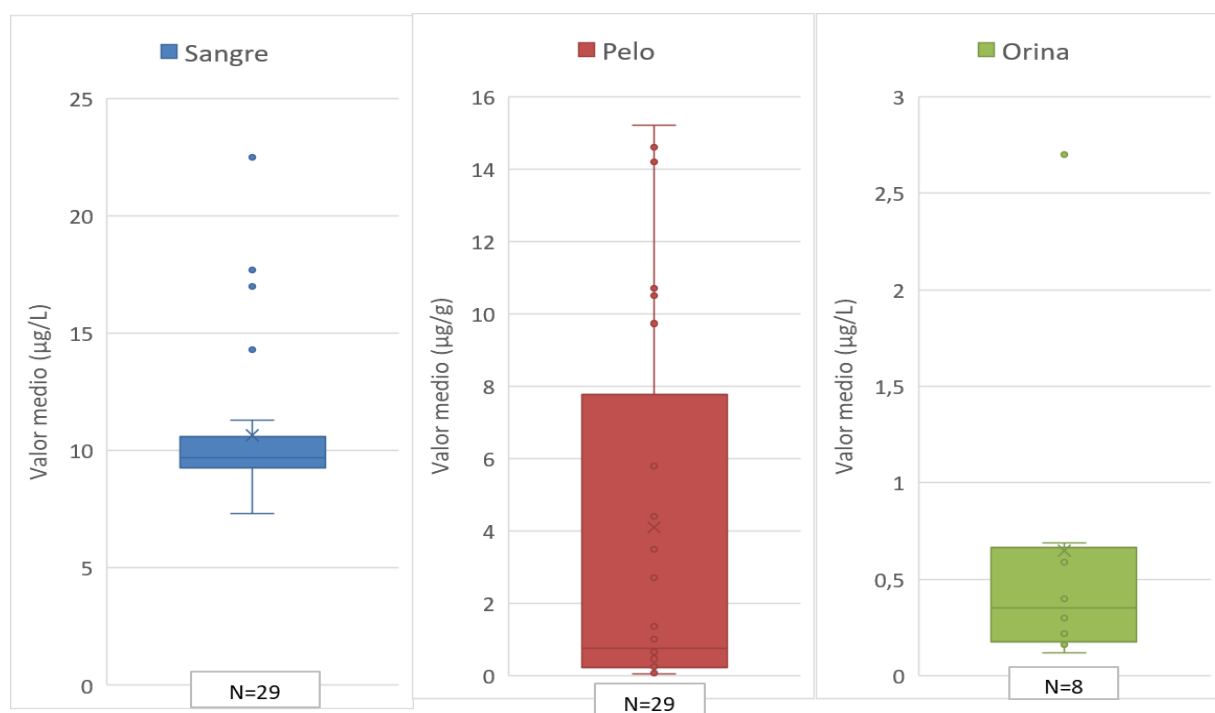


Figura 4.3. Niveles medios de manganeso en sangre, pelo y orina recogidos en la bibliografía

En la segunda figura (4.4), se muestran los niveles máximos de los tres bioindicadores. Como se puede observar, ocurre lo mismo que en el primer gráfico. Los valores de sangre y orina están mucho más concentrados en torno a un valor en comparación con los del pelo. En cuanto a la sangre, el valor más alto dentro de estos niveles máximos a pesar de la existencia nuevamente de cuatro valores atípicos, es de 34,33 $\mu\text{g/L}$, y el más bajo de 10,4 $\mu\text{g/L}$. La mediana de los valores máximos es de 21,6 $\mu\text{g/L}$, ya que entre el 25% y el 75% de los datos están entre 18 y 26,5 $\mu\text{g/L}$. Con respecto al pelo, el 75% de los valores máximos están por debajo de 46,305 $\mu\text{g/g}$, siendo la mediana de 8,79 $\mu\text{g/g}$, más próxima al valor más bajo, en este caso, 0,344 $\mu\text{g/g}$, que al más alto, 95,5 $\mu\text{g/g}$. Por último, entre los ocho datos recogidos de la orina, el valor máximo medio es 6,125 $\mu\text{g/L}$.

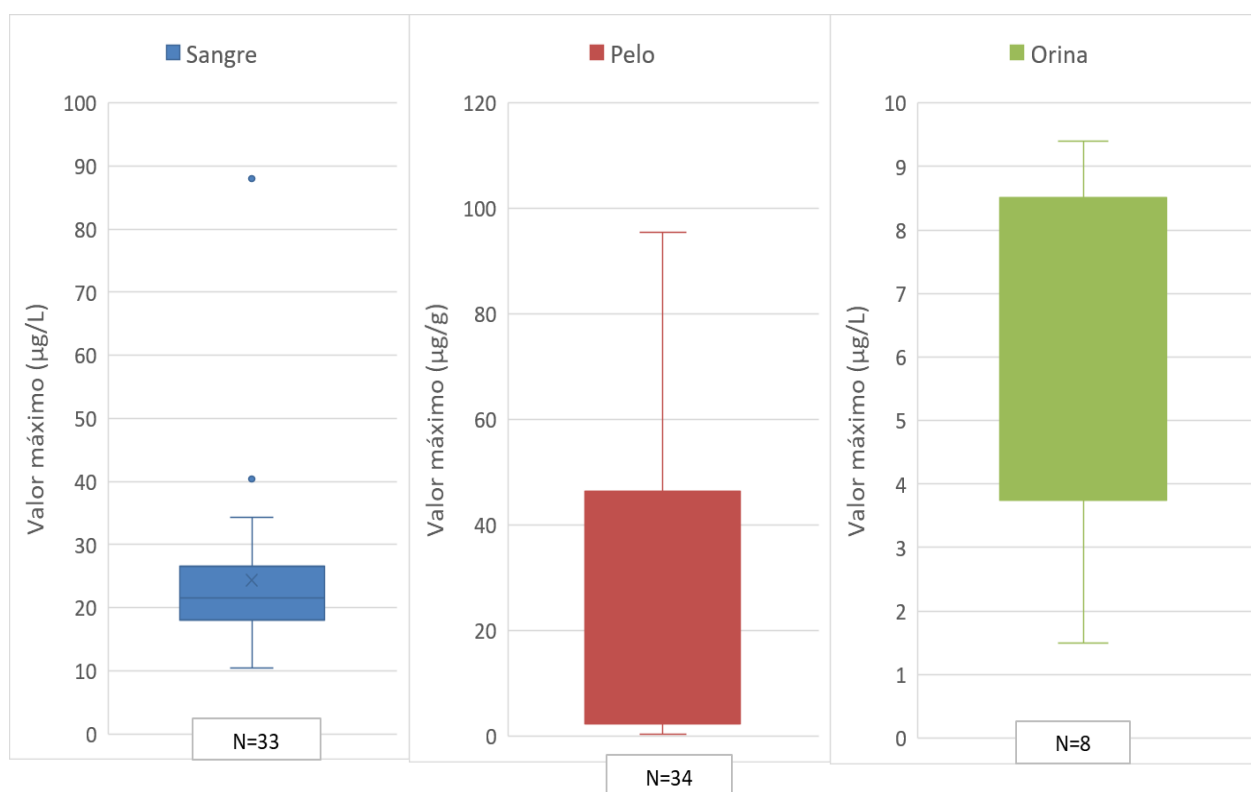


Figura 4.4. Niveles máximos de manganeso en sangre, pelo y orina recogidos en la bibliografía

Tabla 4.3. Niveles de manganeso en bioindicadores recogidos en la bibliografía seleccionada.

Referencia	Ciudad	País	Area estudio	Año	Sujeto	n	Matriz biológica	Valor medio	Mínimo	Máximo	Unidades
Baldwin et al. (1999)/Beuter et al. (1999)	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	1996	Adultos	297	Sangre	7.5	2.5	15.9	µg/L
Batterman et al. (2011)	Durban	Sudáfrica	Urbana	2002	Niños	359	Sangre	10.1	3	25	µg/L
Bolté et al. (2010)	Montreal	Canadá	Urbana		Adultos-mujeres	5	Sangre	8.4	5.4	10.8	µg/L
	St-Philippe	Canadá	Rural		Adultos-mujeres	5	Sangre	7.8	3.5	10.4	µg/L
Bowler et al. (2012)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009	Adultos	100	Sangre	9.65	4.91	24.6	µg/L
	Mount Vernon	Estados Unidos	Control	2009	Adultos	90	Sangre	9.48	3.75	18.9	µg/L
Carvalho et al. (2014)/Menezes-Filho et al. (2014)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	70	Pelo	14.6	0.52	55.74	µg/g
Carvalho et al. (2018)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2012	Niños	70	Pelo	14.6	0.52	55.74	µg/g
Chiu et al. (2017)	Valcamonica	Italia	Urbana	2013	Niños	194	Dentina prenatal	0.43 10-4			Mn/Ca ratio
Chung et al.(2015)	Seúl/Cheonan/ Ulsan	Corea del Sur	Urbana/Urbana/Industrial	2007-2009	Madres	232	Sangre	22.5			µg/L
De water et al.(2018)	México D.F.	México	Urbana	2007-2011	Madres	15	Sangre	17	2.7	41.1	µg/L
Eastman et al. (2013)	Bagnolo Mella	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	44	Pelo	0.134	0.011	0.736	µg/g
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Niños	41	Pelo	0.07	0.025	0.642	µg/g
	Lago de Garda	Italia	Control		Niños	36	Pelo	0.06	0.023	0.344	µg/g
Guarneros et al. (2013)	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	2011	Adultos	25	Pelo	9.73			µg/g
	Calnali	México	Control	2011	Adultos	23	Pelo	1.01			µg/g
Haynes et al. (2010)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2006	Adultos	135	Sangre	9.12	1.8	22	µg/L
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2006	Adultos	73	Pelo	5.8	0.64	41.1	µg/g
Haynes et al. (2012)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009/2010	Niños	38	Sangre	9.5	5	14.4	µg/L
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009/2010	Niños	38	Pelo	0.47	0.085	1.25	µg/g
Haynes et al. (2015)	Marietta/Cambridge	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2008/2013	Niños	327	Sangre	9.67			µg/L
	Marietta/Cambridge	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2008/2013	Niños	370	Pelo	0.4165			µg/g
Haynes et al. (2018)	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	2013/2014	Niños	66	Sangre	10.06	5.9	18.4	µg/L
	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	2013/2014	Niños	98	Pelo	0.3602	0.017	15.967	µg/g
Hernández-Bonilla et al. (2016)	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	2006/2013	Niños	148	Pelo	5.25 (GM)			µg/g
	Agua blanca	México	Control	2006/2013	Niños	119	Pelo	0.55 (GM)			µg/g
Kim et al. (2009)	Seúl, Seongnam, Ulsan, Yeoncheon	Corea del Sur	Urbana	2007	Niños	261	Sangre	14.3	5.3	29.02	µg/L
Kim et al. (2011)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Adultos	100	Sangre	9.65	4.91	24.6	µg/L
	Mount Vernon	Estados Unidos	Control		Adultos	90	Sangre	9.48	3.75	18.9	µg/L
Lin et al. (2011)	Taipei,Yune-Lin,Chia-Yi,Tainan,Kaohsiung,Taitung	Taiwán	Tráfico rodado	2004-2005	Recién nacidos	1343	Sangre-cordón	47 (GM)	45	49.9	µg/L
Lucas et al. (2015)	Provincia de Brescia	Italia	Media entre área de referencia e industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	546	Sangre	11.3	4	34.33	µg/L
	Provincia de Brescia	Italia	Media entre área de referencia e industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	249	Saliva	21	0.16	305	µg/L
	Provincia de Brescia	Italia	Media entre área de referencia e industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	501	Pelo	0.143	0.011	1.13	µg/g
	Provincia de Brescia	Italia	Media entre área de referencia e industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	207	Uña dedo mano	0.525	0.006	8.28	µg/g
Lucchini et al. (2012)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Adolescentes	151	Sangre	10.99	4	21.6	µg/L
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Adolescentes	125	Pelo	0.16	0.02	1.27	µg/g
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Adolescentes	151	Orina	0.22	0.1	7.6	µg/L
	Lago de Garda	Italia	Control		Adolescentes	148	Sangre	11.24	6	24.1	µg/L
	Lago de Garda	Italia	Control		Adolescentes	133	Pelo	0.18	0.02	3.45	µg/g
	Lago de Garda	Italia	Control		Adolescentes	150	Orina	0.16	0.1	1.5	µg/L
Lucchini et al. (2014)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Ancianos	146	Sangre	8.4	3.6	19.5	µg/L
	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas		Ancianos	146	Orina	0.3	0.1	6	µg/L
	Lago de Garda	Italia	Control		Ancianos	92	Sangre	10.2	3.6	21.6	µg/L
	Lago de Garda	Italia	Control		Ancianos	93	Orina	0.4	0.1	9.4	µg/L

Tabla 4.3. Niveles de manganeso en bioindicadores recogidos en la bibliografía seleccionada. Continuación.

Referencia	Ciudad	País	Area estudio	Año	Sujeto	n	Matriz biológica	Valor medio	Mínimo	Máximo	Unidades
Menezes-Filho et al. (2009)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2007	Niños	109	Pelo	15.2	1.1	95.5	µg/g
	Capiarara	Brasil	Control	2007	Niños	43	Pelo	1.37	0.39	5.58	µg/g
Menezes-Filho et al. (2011)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2007	Niños	70	Sangre	8.2	2.7	23.4	µg/L
	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2007	Niños	83	Pelo	5.83	0.1	86.68	µg/g
	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2007	Madres	77	Pelo	3.5	0.1	77.45	µg/g
Menezes-Filho et al. (2014)	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Madres	34	Pelo	10.71	0.62	44.61	µg/g
Mergler et al. (1999)	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	1996	Adultos	273	Sangre	7.3	2.5	15.9	µg/L
Molina-Villalba et al. (2015)	Huelva	España	Minería/Industrial	2012	Niños	261	Orina	0.12		6.127	µg/L
	Huelva	España	Minería/Industrial	2012	Niños	220	Pelo	0.263		2.624	µg/g
Montes et al.(2008)	Molango	México	Junto a minas de Mn		Adultos	230	Sangre	9.68	5	26.5	µg/L
Ranzi et al. (2013)	Modena	Italia	Industrial/Rural (incinerador de residuos sólidos)	2010	Adultos	65	Orina	0.69			µg/L
	Modena	Italia	Control	2010	Adultos	103	Orina	0.59			µg/L
Reis et al. (2015)	Estarreja (Aveiro)	Portugal	Industrial		Adultos	21	Uña dedo pié	0.34	0.09	1	µg/g
	Estarreja (Aveiro)	Portugal	Industrial		Niños	6	Uña dedo pié	0.7	0.14	2.25	µg/g
Riojas-Rodríguez et al. (2010)	Molango	México	Junto a minas de Mn	2006/2007	Niños	79	Sangre	9.71 (GM)	5.5	18	µg/L
	Molango	México	Junto a minas de Mn		Niños	79	Pelo	12.13 (GM)	4.2	48	µg/g
	Agua blanca	México	Control	2006/2007	Niños	93	Sangre	8.22 (GM)	5	14	µg/L
	Agua blanca	México	Control		Niños	93	Pelo	0.57 (GM)	0.06	3.64	µg/g
Rodrigues et al.(2018)a	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	225	Pelo	0.73 (mediana)	0.16	8.79	µg/g
	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños		Uña dedo pié	0.84 (mediana)	0.15	9.29	µg/g
	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños		Sangre	8.98 (mediana)	1.51	40.43	µg/L
Rodrigues et al.(2018)b	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	163	Pelo	0.66	0.16	8.79	µg/g
	Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Niños	157	Uña dedo pié	0.86	0.15	13.3	µg/g
Rodríguez-Agudelo et al. (2006)	Molango	México	Junto a minas de Mn	2002	Adultos	288	Sangre	10.16	5	31	µg/L
Rugless et al. (2014)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009/2010	Niños	48	Sangre	10	6.1	18.8	µg/L
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009/2010	Niños	48	Pelo	0.77	0.1	7.4	µg/g
Santos-Burgoa et al. (2001)	Estado de Hidalgo	México	Junto a minas de Mn		Adultos	73	Sangre	17.71	7.5	88	µg/L
Solís-Vivanco et al. (2009)	Molango	México	Junto a minas de Mn		Adultos	288	Sangre	10.16	5	31	µg/L
Standridge et al. (2008)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2006	Adultos	28	Sangre	9.4	4.2	21.7	µg/L
	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2006	Adultos	29	Pelo	4.4	1.2	12.4	µg/g
Torrente et al. (2005)	Tarragona	España	Industrial		Niños	54	Pelo	0.18	<LD	1.97	µg/g
	Tarragona	España	Urbana		Niños	45	Pelo	0.26	<LD	6	µg/g
Torres-Agustín et al. (2013)	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	2007	Niños	79	Sangre	10.04	5.5	18	µg/L
	Tolago/Chiconcoac	México	Junto a minas de Mn	2007	Niños	79	Pelo	14.2	4.2	48	µg/g
	Agua blanca	México	Control	2007	Niños	95	Sangre	8 (mediana)	5	14	µg/L
	Agua blanca	México	Control	2007	Niños	95	Pelo	0.73	0.06	3.6	µg/g
Viana et al. (2014)	Cotegipe-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	42	Pelo	2.7	0.6	44.6	µg/g
	Santa Luzia-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	47	Pelo	10.5	0.9	42	µg/g
	Cotegipe-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	42	Pelo de axila	5.8	3.8	17.2	µg/g
	Santa Luzia-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	47	Pelo de axila	21.8	4.4	85.6	µg/g
	Cotegipe-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	42	Uña dedo mano	4	0.7	16.1	µg/g
	Santa Luzia-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	47	Uña dedo mano	6.5	1.1	22.2	µg/g
	Cotegipe-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	42	Saliva	3	0.4	43.3	µg/L
	Santa Luzia-Simões Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Adultos	47	Saliva	3.7	0.6	81.6	µg/L
Vimercati et al.(2016)	Taranto	Italia	Industrial	2010/2012	Adultos	279	Orina	2.7			µg/L

*Abreviaciones: GM, media geométrica

4.4 Asociación de la exposición a Mn con las funciones neurológicas

Se han realizados numerosos estudios sobre la posible asociación entre las funciones neurológicas y la exposición a Mn ambiental, evaluada tanto a partir de su nivel en aire como en bioindicadores de exposición.

En dichos estudios se ha comprobado que una sobreexposición ambiental al manganeso puede tener repercusiones en la salud humana, deteriorando las funciones motoras, cognitivas, estado de ánimo, etc.

En cuanto a las pruebas motoras, Mergler y cols. (1999) estudiaron la población del sur de Québec, donde había estado activa una antigua planta de ferroaleaciones y utilizaron la prueba de tablero de Purdue para evaluar la destreza de la mano. Consiste en introducir lo más rápido posible en un tiempo de 30 segundos tantas clavijas como se pueda en un tablero de madera con la mano dominante, otra vez con la mano no dominante y después con ambas manos. Los resultados mostraron una interacción significativa entre el Mn en sangre y el cruce de manos, siendo las personas mayores con mayor concentración de Mn en sangre ($>7,5 \mu\text{g/L}$) las que peor resultado obtuvieron. Los mismos autores encontraron una asociación entre los niveles más altos de Mn en sangre y un rendimiento más bajo en los movimientos coordinados de las extremidades superiores, en la tarea de señalar (EKM) y en la rotación del antebrazo (DIADO).

Rodriguez-Agudelo y cols. (2006) administraron una batería de motor: el Esquema neuropsicológico, que consiste en tareas cronometradas que evalúan diferentes aspectos del comportamiento motor (velocidad y coordinación de la mano, capacidad para imitar movimientos motores, reacciones conflictivas y reacciones de elección). Encontraron un alto porcentaje de errores en varias tareas motoras al usar el punto de corte en $0,05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para la exposición a Mn: ocho pruebas neuromotoras mostraron un riesgo significativamente mayor de bajo rendimiento. Cuando el punto de corte se estableció en $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, tres pruebas neuromotoras informaron un riesgo significativo de bajo rendimiento.

Lucchini y cols. (2012) demostraron una relación significativa entre la coordinación motora, destreza de la mano e identificación del olor. Se comprobó que la intensidad del temblor de la mano dominante estaba directamente relacionada con las concentraciones de Mn en sangre y pelo.

En otro estudio, Hernández-Bonilla y cols. (2016) evaluaron a 267 niños que residían cerca de una planta de procesamiento de mineral de Mn en México. 148 niños vivían en un área expuesta a concentraciones de Mn elevadas y 119 en un área no expuesta. Se realizó una prueba para evaluar la función motora de los sujetos: Finger Tapping Test (consiste en una tecla de toque adjunta a un contador que registra el número de toques completados). Los investigadores encontraron que los controles no expuestos tuvieron puntuaciones más altas en el colegio que los sujetos expuestos.

El análisis de dosis-respuesta reveló asociaciones significativas de índices de exposición acumulativa y Mn en sangre con pruebas motoras de temblor, velocidad psicomotora, memoria y algunas funciones cognitivas. Beuter y cols. (1999) observaron que el temblor aumentaba con la concentración de manganeso en sangre.

Finalmente, Bowler y cols. (2016) evaluaron la función motora a través de dos pruebas: Finger Tapping Test y Grooved Pegboard (tablero de 25 orificios con ranuras colocadas al azar dónde se debe introducir las clavijas girándolas para coincidir con el orificio). En ambas pruebas hubo una asociación entre Mn en aire y las bajas puntuaciones para la mano dominante y no dominante respectivamente.

Las funciones cognitivas también han sido estudiadas, pero los resultados de las pruebas cognitivas son generalmente menos consistentes en comparación con aquellos que exploran las funciones motoras.

Adentrándonos en las funciones cognitivas, Menezes-Filho y cols. (2011) estudiaron la relación entre el nivel de manganeso en pelo y sangre, y el coeficiente intelectual de los niños. Su población de estudio abarcó a 83 niños de 6 a 12 años, que vivían cerca de una planta de ferromanganeso en Brasil. Sus principales hallazgos fueron que el nivel de Mn en pelo del sujeto estaba inversamente relacionado con las puntuaciones verbales y totales del coeficiente intelectual. Kim y cols. (2009) obtuvieron el mismo hallazgo cuando estudiaron los niveles de manganeso en sangre en niños de 8 a 11

años. También, Haynes y cols. (2015) mostraron que altos niveles de Mn en sangre y pelo (último cuartil) se asociaban significativamente con bajas puntuaciones del coeficiente intelectual.

Mergler y cols. (1999) administraron dos pruebas para investigar la atención y la flexibilidad cognitiva: la prueba de rendimiento continuo (CPT) y la prueba de atención de conmutación (SAT); no se observó interacción entre la exposición a Mn y el rendimiento.

Con respecto a la evaluación de la memoria, el Digit Span (prueba que consiste en recordar una secuencia de números) fue administrado por Mergler y cols. (1999) sin resultados significativos. En cambio, Solís-Vivanco y cols. (2009) observaron deficiencias en la atención asociadas con altos niveles de exposición de Mn en aire en la población de Molango (México). La prueba de reproducción y memoria “visual Rey-15” fue utilizada por Mergler y cols. (1999) mostrando correlaciones significativas con la interacción entre el Mn en sangre y el género. Esta prueba consiste en copiar y después reproducir un dibujo geométrico complejo. Los hombres con Mn en sangre superior a 7,5 $\mu\text{g/L}$ reproducían menos dibujos, mientras que las mujeres con Mn en sangre superior a 7,5 $\mu\text{g/L}$ cometieron significativamente más errores. Mergler y cols. (1999) emplearon dos subpruebas de la Escala de Evaluación de la Memoria: “List Learning and Recall” y “The Visual Recognition and Delayed Visual Recall”. Los hombres con Mn en sangre superior a 7,5 $\mu\text{g/L}$ mostraron un peor desempeño en la repetición de la lista de palabras, retraso en el recuerdo auditivo y reconocimiento visual, mientras que las mujeres no mostraron cambios relacionados con Mn en esta prueba.

También se han estudiado en la bibliografía seleccionada los cambios de estado de ánimo en función de la exposición al manganeso. Mergler y cols. (1999) realizaron dos tipos de pruebas: el cuestionario POMS y el Inventario de síntomas breves (BSI). Se observaron que en sujetos mayores de 50 años y con concentraciones de Mn en sangre superior a 7,5 $\mu\text{g/L}$, hubo mayores puntuaciones en BSI y POMS para la ansiedad, el nerviosismo, la irritabilidad, los trastornos emocionales y la agresión. También Bowler y cols. (2012) en dos zonas de Estados Unidos, encontraron una

diferencia significativa entre la población expuesta (Marietta) y la no expuesta (Mount Vernon) en relación con la ansiedad mediante la prueba SCL-90-R, un instrumento de cuantificación que permite evaluar una amplia gama de síntomas psicológicos y psicopatológicos.

Bowler y cols. (1999) adoptaron los análisis MANOVA (analiza la relación entre varias variables de respuesta y un conjunto común de predictores al mismo tiempo) para las escalas POMS y BSI. Se observó una correlación entre el género y la edad en hombres con la concentración de Mn en sangre. Los hombres de más de 50 años, con más de 7,5 $\mu\text{g/L}$ de manganeso en sangre, tuvieron niveles más altos de nerviosismo, comportamiento impulsivo y compulsivo, y agresión.

Tabla 4.4. Resumen de las funciones neurológicas evaluadas en la bibliografía en áreas expuestas a Mn ambiental

Referencia	Ciudad	País	Área estudio	Año	Categoría de respuesta	Respuesta específica	Tipo de test
Beuter et al. (1999)	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas				
Bowler et al. (2012)	Marietta/Mount Vernon (control)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn / Control	2008/2009	Estado de ánimo	Ansiedad	Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R)
						Humor	Environmental Worry Scale (EWS)
							Health-Related Quality of Life (HRQOL) Scale
					Función motora	Síntomas motores	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Part II (motor-related activities of daily living (ADL))
							Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Part III (motor/movement examination): body bradykinesia
						Velocidad motora	Finger tapping test
						Función manipulativa de fuerza	Dinamómetro de mano
						Capacidad manipulativa táctil	Grooved Pegboard test
					Función cognitiva	Capacidad verbal	WAIS-III Similarities
							Rey-15 Item Test
Bowler et al. (2015)	Marietta/East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn /junto a planta de procesado de mineral de Mn	2009/2011	Función cognitiva	Flexibilidad cognitiva y funcionalidad ejecutiva	Victoria Symptom Validity test
							Stroop Color/Word
							Rey-Osterrieth Copy
							Trails B
						Velocidad de procesamiento de la información	Stroop Color T score
							Stroop Word T score
						Memoria (Batería de Evaluación Neuropsicológica)	NAB Memory Index
							NAB Daily Living Memory Immediate Recall
							NAB Daily Living Memory Delayed Recall
							WAIS-III Digit Span
						Memoria de trabajo/atención y concentración/entrenamiento	WAIS-III Digit Span forward longest
							WAIS-III Digit Span backward longest
							Auditory Consonant Trigrams 3" z score
							Auditory Consonant Trigrams 9" z score
							Auditory Consonant Trigrams 18" z score
						Memoria visoespacial	Rey-Osterrieth Immediate Recall T Score
							Rey-Osterrieth Delayed Recall T Score
						Velocidad de seguimiento visiomotor (velocidad de procesamiento)	Trails A
						Velocidad de seguimiento visiomotor	WAIS-III Digit Symbol Coding
Bowler et al. (2016)	Marietta/East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn /junto a planta de procesado de mineral de Mn	2009/2011	Función motora	Velocidad motora	Finger tapping test
						Función manipulativa de fuerza	Dinamómetro de mano
						Capacidad manipulativa táctil	Grooved Pegboard test
					Temblor	Temblor mano bilateral	CATSYS (computerized adaptative testing system)
Carvalho et al. (2014)	Simoes Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Función cognitiva	Inteligencia en niños	WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for Children)
						Memoria verbal	WISC-III Digits forward (Span)- SUBTEST
							WISC-III Digits backward (Span)- SUBTEST
						Memoria visual	Corsi Blocks forward (Span)
							Corsi Blocks backward (Span)
						Déficit de atención/tiempo de reacción	TAVIS-III (Visual Attention Test)
Carvalho et al. (2018)	Simoes Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2012	Función cognitiva	Flexibilidad cognitiva	WCST (The Wisconsin Card Sorting Test-64 Card Computer Version)
						Control inhibitorio y flexibilidad cognitiva	Inhibition
						Fluencia verbal	Word Generation (WG)
					Función motora	Memoria y aprendizaje verbal	List Memory (LM)
					Función cognitiva	Capacidad manipulativa táctil	Grooved Pegboard Test (GPT)
Chiu et al. (2017)		Italia	Urbana	2013	Función motora	Falta de atención e hiperactividad	Conners Abbreviated Teacher Rating Scale
Chung et al.(2015)	Seúl, Cheonan, Ulsan	Corea del Sur	Urbana/Urbana/Industrial	2007/2011	Función motora		CATSYS 2000/Luria-Nebraska motor scale/Pursuit aiming test/Hand resting tremor indices
					Función cognitiva	Habilidades motoras	PDI (psychomotor development index)
						Desarrollo mental	MDI (mental development index)

Tabla 4.4. Resumen de las funciones neurológicas evaluadas en la bibliografía en áreas expuestas a Mn ambiental. Continuación

Referencia	Ciudad	País	Area estudio	Año	Categoría de respuesta	Respuesta específica	Tipo de test
De water et al. (2018)	México D.F.	México	Urbana		Función emocional	Conectividad funcional intrínseca (IFC) del cerebro	Prueba radiológica del cerebro: fMRI (functional magnetic resonance imaging)
Guarneros et al. (2013)	Tolago/Chiconcoac, distrito de Molango // Calnali (control)	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn / Control	2011	Función olfativa	Umbral de olor	Sniffin's Sticks method: threshold
						Discriminación de olores	Sniffin's Sticks method: discrimination
						Identificación de olores	Sniffin's Sticks method: identification
						Global	Sniffin's Sticks method: overall
Haynes et al. (2015)	Marietta / Cambridge (control)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2008/2013	Función cognitiva	Full-scale IQ	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Razonamiento perceptivo	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Velocidad de procesamiento	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Memoria de trabajo	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Comprensión verbal	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
Haynes et al. (2018)	East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	2013/2014	Función cognitiva	Full-scale IQ	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Razonamiento perceptivo	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Velocidad de procesamiento	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Memoria de trabajo	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
						Comprensión verbal	Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-IV)
Fernández-Bonilla et al. (2016)	Molango/ Agua blanca	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn / Control	2006	Función cognitiva	Visuopercepción y memoria visual a corto plazo	Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCF)
					Función motora	Destreza manual y velocidad motora	Finger Tapping Test (FTT)
Kim et al. (2009)	Seúl, Seongnam, Ulsan, Yeoncheon	Corea del Sur	Urbana	2007	Función cognitiva	Inteligencia	Full-scale IQ/Verbal IQ
Kim et al. (2011)	Marietta/Mount Vernon (control)	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn / Control	2009	Función motora	Síntomas motores	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Part II [motor-related activities of daily living (ADL)]
							Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale: tremor, rigidity, postural instability
							Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor subscale: bradykinesia
Kornblith et al. (2018)	Marietta/East Liverpool	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn / junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	2009/2011	Temblor	Balanceo postural	CATSYS (computerized adaptive testing system)
					Función motora	Síntomas motores	UPDRS (Unified Parkinson's disease Rating Scale)
					Temblor	Temblor	CATSYS (computerized adaptive testing system)
					Función cognitiva	Funcionalidad ejecutiva: capacidad verbal	Animal Naming
						Funcionalidad ejecutiva: inhibición a la respuesta	Stroop Color/Word
						Funcionalidad ejecutiva: seguimiento visual	Trails Making Test B
Lucchini et al. (2007)	Valcamonica	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn clausurada	2001	Función motora	Desórdenes ligados al Parkinson	Registros clínicos de hospitales: códigos del ICD-9 332.0, 333.0 y 333.1 // Registros de prescripción de L-Dopa del Sistema Nacional de Salud
	Bagnolo Mella		Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2001	Función motora		Registros clínicos de hospitales: códigos del ICD-9 332.0, 333.0 y 333.1 // Registros de prescripción de L-Dopa del Sistema Nacional de Salud
Lucchini et al. (2012)	Valcamonica/Lago di Garda (control)	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn clausurada / control		Función motora	Coordinación motora	Luria Nebraska motor battery
						Respuesta psicomotora	Finger tapping test
						Destreza manual/Velocidad perceptual	Visual Sample Reaction time test
					Temblor	Temblor	Aiming Pursuit test
					Función olfativa	Identificación de olores	CATSYS (computerized adaptive testing system)
Lucchini et al. (2014)	Valcamonica/ Garda Lake (control)	Italia	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn clausurada/ control		Función cognitiva	Memoria verbal a largo plazo	Sniffin's Sticks method
						Capacidad de pensar con claridad	Story Recall Test
						Capacidad de la planificación espacial y la capacidad de cambiar rápidamente de un estímulo numérico a uno alfabético.	The Raven's Colored Progressive Matrices (CPM) test
					Función motora	Velocidad motora	Trail Making test (TMT)
						Velocidad psicomotora	Luria Nebraska Neuropsychological Battery- (WAIS)
						Temblor	Simple Visual Reaction Time from the SPES
					Función olfativa	Identificación de olores	Catsys Tremor 7.0
Menezes-Filho et al. (2011)	Simões Filho: Cotegipe	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2008	Función cognitiva	Inteligencia en niños	Sniffin Sticks- Olfactory Screening test
						Inteligencia en adultos	WISC-III/ Full scale, verbal and performance)
Menezes-Filho et al. (2014)	Simões Filho: Santa lucia y Cotegipe	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Función cognitiva	Comportamiento externo: agresivo	Raven's Standard Progressive Matrices
						Comportamiento interno: ansiedad y depresión	Child Behavior Check List (CBCL)
						Inteligencia materna o del cuidador	Child Behavior Check List (CBCL)

Tabla 4.4. Resumen de las funciones neurológicas evaluadas en la bibliografía en áreas expuestas a Mn ambiental. Continuación

Referencia	Ciudad	País	Area estudio	Año	Categoría de respuesta	Respuesta específica	Tipo de test
Mergler et al. (1999)	Suroeste de Quebec	Canadá	Industrial: junto a fábricas de aleaciones de Mn clausuradas	1996	Función cognitiva	Señalamiento proximal / distal	Eurythmokinometer (EKM)
						Rotación del antebrazo	Diadochokinometer (DIAO)
					Temblor	Temblor de mano y brazo	Tremor System
						Atención y tiempo de reacción	Continuous Performance
					Función cognitiva	Tiempo de reacción y flexibilidad cognitiva	Switching Attention
						Aprendizaje auditivo, recuerdo, recuerdo retrasado	List Learnind and Recall
						Reconocimiento visual, retraso en el recuerdo	Visual Recognition & Recall
						Memoria visual	Rey 15-Item Visual Memory and Reproduction
						Recuerdo auditivo y atención	Digit Span Test
					Función motora	Atención, velocidad grafomotora	Cancellation-H
					Función cognitiva	Velocidad grafomotora y flexibilidad cognitiva	Trail-making
						Funcionalidad ejecutiva: inhibición a la respuesta	Stroop Color/Word
					Función motora	Destreza manual	Purdue Pegboard
						Coordinación motora	Finger tapping test
					Función sensorial	Agudeza visual	Near visual Acuity Chart
						Sensibilidad al contraste visual cercano	Vistech 6000
						Umbral de percepción olfativa	Olfactolabs Kit #11
Riojas-Rodríguez et al. (2010)	Molango/ Agua blanca	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn / Control	2006/2007	Temblor	Balaceo postural	AMTI Accusway System
Rodrigues et al.(2018a)	Simoes Filho	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn		Función cognitiva	Inteligencia en niños	WISC-R
Rodríguez-Agudelo et al. (2006)	Molango	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn	2002	Función motora	Inteligencia	Wechsler Abbreviated Intelligence Scale–WASI
						Comportamiento externo: agresivo	Child Behavior Check List (CBCL)
						Comportamiento interno: ansiedad y depresión	Child Behavior Check List (CBCL)
						Problemas de atención	Child Behavior Check List (CBCL)
						Velocidad y coordinación con una mano	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
						Capacidad para imitar el movimiento motor siguiendo una señal visual	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
						Control verbal simple y complejo	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
						Aptitud motora intelectual-imaginativa	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
Rugless et al. (2014)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2009/2010	Función motora	Movimientos orales	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
						Calidad de reproducción del dibujo	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
Solís-Vivanco et al. (2009)	Molango	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn		Función cognitiva	Reacciones conflictivas y reacciones de elección	Esquema de diagnóstico neuropsicológico
						Longitud de balanceo	Hall-effect type force platform system, Model ACS-110
						Área de balanceo	Hall-effect type force platform system, Model ACS-110
						Estado cognitivo general	MMSE
						Problemas de atención	DIGIT SPAM
						Memoria verbal	WORD LIST TEST
						Fluidez semántica	WORD ASSOCIATION TEST
						Fluidez fonológica	WORD ASSOCIATION TEST
						Deterioro visuoespacial y constructivo	CLOCK TEST
						Memoria visual	SEMICOMPLEX DESIGN TEST
Standridge et al. (2008)	Marietta	Estados Unidos	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2006	Función motora	Codificación de la memoria visual	SEMICOMPLEX DESIGN TEST
						Depresión de Beck	BDI
Torrente et al. (2005)	Tarragona zona industrial / zona centro (control)	España	Industrial: industria petroquímica		Función cognitiva	Depresión geriátrica	GDI
						Longitud de balanceo	Hall-effect type force platform system, Model ACS-110
Torres-Agustín et al. (2013)	Molango/ Agua blanca	México	Zona minera, junto a planta de procesamiento de mineral de Mn / Control		Función cognitiva	Área de balanceo	Hall-effect type force platform system, Model ACS-110
						Deterioro cognitivo: atención mantenida	Caras. Percepción de diferencias
						Inteligencia: capacidad visuoespacial	PMA. Aptitudes Mentales Primarias
						Inteligencia: azonamiento abstracto	PMA. Aptitudes Mentales Primarias
						Lapso de memoria inmediata	Children's Auditory Verbal Learning Test (CAVLT)
						Nivel de aprendizaje	Children's Auditory Verbal Learning Test (CAVLT)
						Retiro inmediato	Children's Auditory Verbal Learning Test (CAVLT)
						Recuerdo retrasado	Children's Auditory Verbal Learning Test (CAVLT)
Viana et al. (2014)	Simoes Filho: Cotegipe/Santa Luzia	Brasil	Industrial: junto a fábrica de aleaciones de Mn	2010	Función cognitiva	Exactitud de reconocimiento	Children's Auditory Verbal Learning Test (CAVLT)
						Inteligencia	WAIS-III
						Memoria verbal inmediata	Rey Auditory Verbal learning (RAVLT)
						Destreza manual	Grooved Pegboard test
						Atención visual selectiva y mantenida	Visual Attention Computerized Test-3 (TAVIS-3)
						Velocidad de procesamiento	Trail Making test, A
						Flexibilidad cognitiva	Trail Making test, B
						Memoria de trabajo verbal	WAIS-III Digit Span
						Memoria de trabajo visual	Corsi Block-Tapping Task

* (1) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT): evalúa el recuerdo inmediato de memoria verbal, el aprendizaje verbal y la susceptibilidad a la interferencia y la memoria de reconocimiento

* (1) La Prueba de Tablero Ranurado (GPT) evalúa la destreza manual y las habilidades de motricidad fina, requiriendo que se gire una clavija de metal antes de insertarla lo más rápido posible

* (1) La tercera versión de la prueba computarizada de atención visual (TAVIS-3) se utilizó para evaluar la atención selectiva y sostenida.

* (2) WG: word generation (evalúa la fluidez verbal)

* (2) LM: List memory (evalúa la memoria verbal, el recuerdo inmediato, el aprendizaje verbal)

* (3) CBCL: Child Behavior Check List

5. CONCLUSIONES

La revisión de las referencias analizadas en el marco de los efectos sobre la salud asociados a la exposición a Mn en aire ambiental permite alcanzar las siguientes conclusiones:

- Las referencias estudiadas indican la presencia de elevadas concentraciones de Mn en aire en las cercanías de fuentes industriales de Mn, como son las fábricas de aleaciones de Mn y las de procesamiento de mineral de Mn, así como las áreas mineras donde se explotan yacimientos de estos minerales.
- Aunque no existe regulación europea que establezca valores límite u objetivo de Mn en aire, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto como valor guía medio anual 150 ng Mn/m^3 , valor que se supera a menudo en las áreas citadas anteriormente.
- Se utilizan biomarcadores para predecir niveles de exposición pasados o actuales y/o el grado de repercusión que puede tener sobre la salud.
- Entre los biomarcadores de exposición analizados, el pelo parece ser el que mejor refleja la exposición crónica a bajas/moderadas concentraciones de Mn ambiental y el que mejor correlaciona en general con la respuesta de las funciones neurológicas analizadas, aunque dicha correlación no siempre es significativa.
- La sangre no es el biomarcador más eficaz para reflejar la exposición a largo plazo a Mn en aire, debido a que tiene una vida media en sangre relativamente corta (de 10 a 42 días), aunque sí puede reflejar exposiciones puntuales más agudas.
- Los niveles de Mn en pelo difieren notablemente entre la bibliografía estudiada, lo que se atribuye al empleo de diferentes métodos de pretratamiento y análisis, lo que hace difícil su comparación entre diferentes estudios.
- En cambio, el intervalo de valores de Mn en sangre es mucho más reducido como se ha demostrado en los gráficos realizados, con una media de $9,5 \text{ } \mu\text{g/L}$ de Mn.

- La sobreexposición ambiental a manganeso en aire tiene repercusiones en la salud humana, especialmente en aquello que tiene que ver con el sistema nervioso central, como son las funciones motoras, cognitivas, estado de ánimo, olfativas, etc.
- Los sujetos expuestos tienen mayores deficiencias en las respuestas neurológicas, siendo los niños el grupo más susceptible. Estas deficiencias se observan con mayor significación estadística en las funciones motoras.
- Se recomienda por tanto que se realicen estudios adicionales, tanto de los efectos sobre la salud que causa la exposición no ocupacional a Mn en aire, como estudios encaminados a establecer un valor límite u objetivo de Mn en aire para protección de la salud en aquellas zonas que aún no disponen del mismo, como es el caso de la Unión Europea.

6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR)., 2012. Disponible en: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxguides/toxguide-151.pdf>

Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR)., 2016. Disponible en: https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs151.html

Baldwin, M., Mergler, D., Larribe, F., Belanger, S., Tardif, R., Bilodeau, L., Hudnell, K., 1999. Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese. *NeuroToxicology* 20 (2-3), 343-354.

Batterman, S., Su, F.-C., Jia, C., Naidoo, R.N., Robins, T., Naik, I., 2011. Manganese and lead in children's blood and airborne particulate matter in Durban, South Africa. *Sci. Total Environ.* 409 (6), 1058-1068.

Beuter, A., Edwards, R., deGeoffroy, A., Mergler, D., Hundnell, K., 1999b. Quantification of neuromotor function for detection of the effects of manganese. *Neurotoxicology* 20, 355–366.

Bjørklund, G., Chartrand, M.S., Aaseth, J., 2017. Manganese exposure and neurotoxic effects in children. *Environ. Res.* 155, 380–384.

Bolté, S., Normandin, L., Kennedy, G., Zayed, J., 2010. Human Exposure to Respirable Manganese in Outdoor and Indoor Air in Urban and Rural Areas. *J. Toxicol. Environ. Health, A* 67:6, 459-467.

Bouchard, M.F., Sauvé, S., Barbeau, B., Legrand, M., Brodeur, M.É., Bouffard, T., et al., 2011. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ. Health Perspect.* 119, 138–143.

Bowler, R.M., Beseler, C.L., Gocheva, V.V., Colledge, M., Kornblith, E.S., Julian, J.R., Kim, Y., Bollweg, G., Lobdell, D.T., 2016. Environmental exposure to manganese in air: Associations with tremor and motor function. *Sci. Total Environ.* 541, 646-654.

Bowler, R.M., Harris, M., Gocheva, V., Wilson, K., Kim, Y., Davis, S.I., Bollweg, G., Lobdell, D.T., Ngo, L., Roels, H.A., 2012. Anxiety affecting parkinsonian outcome and motor efficiency in adults of an Ohio community with environmental airborne manganese exposure. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 215 (3), 393-405.

Bowler, R.M., Mergler, D., Sassine, M.-P., Larribe, F., Hudnell, K., 1999. Neuropsychiatric effects of manganese on mood. *Neurotoxicology* 20, 367–378.

Bowler, R.M., Kornblith, E.S., Gocheva, V.V., Colledge, M.A., Bollweg, G., Kim, Y., Beseler, C.L., Wright, C.W., Adams, S.W., Lobdell, D.T., 2015. Environmental exposure to manganese in air: Associations with cognitive functions. *NeuroToxicology* 49, 139-148.

Carvalho, C.F., Menezes-Filho, J.A., Matos, V.P.D., Bessa, J.R., Coelho-Santos, J., Viana, G.F.S., Argollo, N., Abreu, N., 2014. Elevated airborne manganese and low executive function in school-aged children in Brazil. *NeuroToxicology* 45, 301-308.

Carvalho, C.F.D., Oulhote, Y., Martorelli, M., Carvalho, C.O.D., Menezes-Filho, J.A., Argollo, N., Abreu, N., 2018. Environmental manganese exposure and associations with memory, executive functions, and hyperactivity in Brazilian children. *NeuroToxicology* 69, 253-259.

- Chandra, S.V., Shukla, G.S., Srivastava, R.S., Singh, H., Gupta, V.P., 1981. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin. Toxicol.* 18, 407-16.
- Chen, P., Culbreth, M., Aschner, M., 2016. Exposure, epidemiology, and mechanism of the environmental toxicant manganese. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 23, 13802-13810.
- Chiu, Y.H., Henn, B., Hsu, H.H., Pendo, M., Coull, B., Austin, C., Cagna, G., Fedrighi, C., Placidi, D., Smith, D., Wright, R., Lucchini, R., Arora, M., 2017. Sex differences in sensitivity to prenatal and early childhood manganese exposure on neuromotor function in adolescents. *Environ. Res.* 159, 458-465.
- Chung, S.E., Cheong, H.-K., Ha, E.-H., Kim, B.-N., Ha, M., Kim, Y., Hong, Y.-C., Park, H., Oh, S.-Y., 2015. Maternal blood manganese and early neurodevelopment: The mothers and children's environmental health (MOCEH) study. *Environ. Health Perspect.* 123 (7), 717-722.
- Coetzee, D.J., McGovern, P.M., Rao, R., Harnack, L.J., Georgieff, M.K., Stepanov, I., 2016. Measuring the impact of manganese exposure on children's neurodevelopment: advances and research gaps in biomarker-based approaches. *Environ. Health* 15, 91.
- de Water, E., Proal, E., Wang, V., Medina, S.M., Schnaas, L., Téllez-Rojo, M.M., Wright, R.O., Tang, C.Y., Horton, M.K., 2018. Prenatal manganese exposure and intrinsic functional connectivity of emotional brain areas in children. *NeuroToxicology* 64, 85-93.
- Eastman, R.R., Jursa, T.P., Benedetti, C., Lucchini, R.G., Smith, D.R., 2013. Hair as a biomarker of environmental manganese exposure. *Environ. Sci. Technol.* 47 (3), 1629-1637.
- Guarneros, M., Ortiz-Romo, N., Alcaraz-Zubeldia, M., Drucker-Colín, R., Hudson, R., 2013. Nonoccupational environmental exposure to manganese is linked to deficits in peripheral and central olfactory function. *Chem. Senses* 38 (9), 783-791.
- Haynes, E.N., Heckel, P., Ryan, P., Roda, S., Leung, Y.-K., Sebastian, K., Succop, P., 2010. Environmental manganese exposure in residents living near a ferromanganese refinery in Southeast Ohio: A pilot study. *NeuroToxicology* 31 (5), 468-474.
- Haynes, E.N., Ryan, P., Chen, A., Brown, D., Roda, S., Kuhnell, P., Wittberg, D., Terrell, M., Reponen, T., 2012. Assessment of personal exposure to manganese in children living near a ferromanganese refinery. *Sci. Total Environ.* 427-428, 19-25.
- Haynes, E.N., Sucharew, H., Hilbert, T.J., Kuhnell, P., Spencer, A., Newman, N.C., Burns, R., Wright, R., Parsons, P.J., Dietrich, K.N., 2018. Impact of air manganese on child neurodevelopment in East Liverpool, Ohio. *NeuroToxicology* 64, 94-102.
- Haynes, E.N., Sucharew, H., Kuhnell, P., Alden, J., Barnas, M., Wright, R.O., Parsons, P.J., Aldous, K.M., Praamsma, M.L., Beidler, C., Dietrich, K.N., 2015. Manganese exposure and neurocognitive outcomes in rural school-age children: the communities actively researching exposure study (Ohio, USA). *Environ. Health Perspect.* 123 (10), 1066-1071.
- Hernández-Bonilla, D., Escamilla-Núñez, C., Mergler, D., Rodríguez-Dozal, S., Cortez-Lugo, M., Montes, S., Tristán-López, L.A., Catalán-Vázquez, M., Schilman, A., Riojas-Rodriguez, H., 2016. Effects of manganese exposure on visuoperception and visual memory in schoolchildren. *NeuroToxicology* 57, 230-240.
- Hudnell, H.K., 1999. Effects from environmental manganese exposure: A review of the evidence from non-occupational studies. *Neurotoxicology* 20, 379-398.

International Manganese Institute, 2018. IMnI statistics 2018.

Kim, Y., Bowler, R.M., Abdelouahab, N., Harris, M., Gocheva, V., Roels, H.A., 2011. Motor function in adults of an Ohio community with environmental manganese exposure. *NeuroToxicology* 32 (5), 606-614.

Kim, Y., Kim, B.N., Hong, Y.C., Shin, M.S., Yoo, H.J., Kim, J.W., Bhang, S.Y., Cho, S.C., 2009. Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology* 30, 564–571.

Kornblith, E.S., Casey, S.L., Lobdell, D.T., Colledge, M.A., Bowler, R.M., 2018. Environmental exposure to manganese in air: Tremor, motor and cognitive symptom profiles. *NeuroToxicology* 64, 152-158.

Lander, F., Kristiansen, J., Lauritsen, J.M., 1999. Manganese exposure in foundry furnace men and scrap recycling workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 546-50.

Lanza Sánchez, S. 2017. Evaluación de la fracción bioaccesible de metales traza en muestras urbanas de pm10 recogidas junto a una planta de fabricación de aleaciones de manganeso. Trabajo fin de Máster, Universidad de Cantabria.

Lin, Y.-Y., Leon Guo, Y.-L., Chen, P.-C., Liu, J.-H., Wu, H.-C., Hwang, Y.-H., 2011. Associations between petrol-station density and manganese and lead in the cord blood of newborns living in Taiwan. *Environ. Res.* 111 (2), 260-265.

Loranger, S., Zayed, J., 1994. Manganese and lead concentrations in ambient air and emission rates from unleaded and leaded gasoline between 1981 and 1992 in Canada: a comparative study. *Atmos. Environ.* 28 (9), 1645–1651.

Loranger, S., Zayed, J., 1997. Environmental contamination and human exposure to airborne total and respirable manganese in Montreal. *Air Waste Manage.* 47, 983–989.

Lucas, E.L., Bertrand, P., Guazzetti, S., Donna, F., Peli, M., Jursa, T.P., Lucchini, R., Smith, D.R., 2015. Impact of ferromanganese alloy plants on household dust manganese levels: Implications for childhood exposure. *Environ. Res.* 138, 279-290.

Lucchini, R.G., Albini, E., Benedetti, L., Borghesi, S., Coccaglio, R., Malara, E.C., Parrinello, G., Garattini, S., Resola, S., Alessio, L., 2007. High prevalence of Parkinsonian disorders associated to manganese exposure in the vicinities of ferroalloy industries. *Am. J. Ind. Med.* 50 (11), 788-800.

Lucchini, R.G., Guazzetti, S., Zoni, S., Benedetti, C., Fedrigi, C., Peli, M., Donna, F., Bontempi, E., Borgese, L., Micheletti, S., Ferri, R., Marchetti, S., Smith, D.R., 2014. Neurofunctional dopaminergic impairment in elderly after lifetime exposure to manganese. *NeuroToxicology* 45, 309-317.

Lucchini, R.G., Guazzetti, S., Zoni, S., Donna, F., Peter, S., Zacco, A., Salmistraro, M., Bontempi, E., Zimmerman, N.J., Smith, D.R., 2012. Tremor, olfactory and motor changes in Italian adolescents exposed to historical ferro-manganese emission. *NeuroToxicology* 33 (4), 687-696.

Menezes-Filho, J.A., Bouchard, M., Sarcinelli, P.N., Moreira, J.C., 2009. Manganese exposure and the neuropsychological effect on children and adolescents: a review. *Rev. Panam. Salud Publica* 26 (6), 541–548.

- Menezes-Filho, J.A., de Carvalho-Vivas, C.F., Viana, G.F.S., Ferreira, J.R.D., Nunes, L.S., Mergler, D., Abreu, N., 2014. Elevated manganese exposure and school-aged children's behavior: A gender-stratified analysis. *NeuroToxicology* 45, 293-300.
- Menezes-Filho JA, Novaes Cde O, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D., 2011. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. *Environ. Res.* 111, 156-163.
- Menezes-Filho, J.A., Paes, C.R., de C. Pontes, A.M., Moreira, J.C., Sarcinelli, P.N., Mergler, D., 2009. High levels of hair manganese in children living in the vicinity of a ferro-manganese alloy production plant. *NeuroToxicology* 30 (6), 1207-1213.
- Mergler, D., Balwin, M., 1997. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: An update. *Environ. Res.* 73, 92-100.
- Mergler, D., Baldwin, M., Belanger, S., Larribe, F., Beuter, A.R., Panisset, M., Edwards, R., De Geoffroy, A., Sassine, M.P., Hudnell, K., 1999. Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: Results from a community based study. *Neurotoxicology* 20, 327-342.
- Molina-Villalba, I., Lacasaña, M., Rodríguez-Barranco, M., Hernández, A., Gonzalez-Alzaga, B., Aguilar-Garduño, C., Gil, F., 2015. Biomonitoring of arsenic, cadmium, lead, manganese and mercury in urine and hair of children living near mining and industrial areas. *Chemosphere* 124, 83-91.
- Montes, S., Riojas-Rodríguez, H., Sabido-Pedraza, E., Ríos, C., 2008. Biomarkers of manganese exposure in a population living close to a mine and mineral processing plant in Mexico. *Environ. Res.* 106 (1), 89-95.
- Querol, X., Viana, M., Alastuey, A., Amato, F., Moreno, T., Castillo, S., Pey, J., de la Rosa, J., Sánchez de la Campa, A., Artíñano, B., Salvador, P., García Dos Santos, S., Fernández-Patier, R., Moreno-Grau, S., Negral, L., Minguillón, M., Monfort, E., Gil, J., Inza, A., 2007. Source origin of trace elements in PM from regional background, urban and industrial sites of Spain. *Atmos. Environ.* 41, 7219-7231.
- Ranzi, A., Fustinoni, S., Erspamer, L., Campo, L., Gatti, M.G., Bechtold, P., Bonassi, S., Trenti, T., Goldoni, C.A., Bertazzi, P.A., Lauriola, P., 2013. Biomonitoring of the general population living near a modern solid waste incinerator: A pilot study in Modena, Italy. *Environ. Int.* 61, 88-97.
- Reis, A.P., Costa, S., Santos, I., Patinha, C., Noack, Y., Wragg, J., Cave, M., Sousa, A.J., 2015. Investigating relationships between biomarkers of exposure and environmental copper and manganese levels in house dusts from a Portuguese industrial city. *Environ. Geochem. Health* 37 (4), 725-744.
- Riojas-Rodríguez, H., Solís-Vivanco, R., Schilman, A., Montes, S., Rodríguez, S., Ríos, C., Rodríguez-Agudelo, Y., 2010. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environ. Health Perspect.* 118 (10), 1465-1470.
- Rodrigues, J.L.G., Araújo, C.F.S., dos Santos, N.R., Bandeira, M.J., Anjos, A.L.S., Carvalho, C.F., Lima, C.S., Abreu, J.N.S., Mergler, D., Menezes-Filho, J.A., 2018. Airborne manganese exposure and neurobehavior in school-aged children living near a ferro-manganese alloy plant. *Environ. Res.* 167, 66-77.
- Rodrigues, J.L.G., Bandeira, M.J., Araújo, C.F.S., dos Santos, N.R., Anjos, A.L.S., Koin, N.L., Pereira, L.C., Oliveira, S.S.P., Mergler, D., Menezes-Filho, J.A., 2018. Manganese and lead levels in settled dust in elementary schools are correlated with biomarkers of exposure in school-aged children. *Environ. Pollut.* 236, 1004-1013.

- Rodríguez-Agudelo, Y., Riojas-Rodríguez, H., Ríos, C., Rosas, I., Sabido Pedraza, E., Miranda, J., Siebe, C., Texcalac, J.L., Santos-Burgoa, C., 2006. Motor alterations associated with exposure to manganese in the environment in Mexico. *Sci. Total Environ.* 368 (2-3), 542-556.
- Rodríguez-Barranco, M., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Alguacil, J., Gil, F., González-Alzaga, B., Rojas-García, A., 2013. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Total Environ.* 454-455, 562-577.
- Roels, H., Bowler, R.M., Kim, Y., Henn, B.C., Mergler, D., Hoet, P., Gocheva, V.V., Bellinger, D.C., Wright, R.O., Harris, M.G., Chang, Y., Bouchard, M.F., Riojas-Rodriguez, H., Menezes-Filho, J.A., Téllez-Rojo, M.M., 2012. Manganese exposure and cognitive deficits: A growing concern for manganese neurotoxicity. *NeuroToxicology* 33, 872-880.
- Roels, H., Lauwerys, R., Buchet, J.-P., Genet, P., Sarhan, M.J., Hanotiau, I., de Fays, M., Bernard, A., Stanescu, D., 1987. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effects on lung, central nervous system and some biological indices. *Am. J. Ind. Med.* 11, 307- 327.
- Rugless, F., Bhattacharya, A., Succop, P., Dietrich, K.N., Cox, C., Alden, J., Kuhnell, P., Barnas, M., Wright, R., Parsons, P.J., Praamsma, M.L., Palmer, C.D., Beidler, C., Wittberg, R., Haynes, E.N., 2014. Childhood exposure to manganese and postural instability in children living near a ferromanganese refinery in Southeastern Ohio. *Neurotoxicol. Teratol.* 41, 71-79.
- Santamaria, A.B., 2008. Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian J. Med. Res.* 128, 484-500.
- Santos-Burgoa, C., Rios, C., Mercado, L.A., Arechiga-Serrano, R., Cano-Valle, F., Eden-Wynter, R.A., Texcalac-Sangrador, J.L., Villa-Barragan, J.P., Rodriguez-Agudelo, Y., Montes, S., 2001. Exposure to manganese: Health effects on the general population, a pilot study in Central Mexico. *Environ. Res.* 85 (2), 90-104.
- Solís-Vivanco, R., Rodríguez-Agudelo, Y., Riojas-Rodríguez, H., Ríos, C., Rosas, I., Montes, S., 2009. Cognitive impairment in an adult Mexican population non-occupationally exposed to manganese. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 28 (2), 172-178.
- Standridge, J.S., Bhattacharya, A., Succop, P., Cox, C., Haynes E.N., 2008. Effect of chronic low level manganese exposure on postural balance: A pilot study of residents in southwest Ohio. *J. Occup. Environ. Med.* 50 (12), 1421-1429.
- Stokes, P.M., Campbell, P.G.C., Schroeder, W.H., Trick, C., France, R.L., Puckett, K.J., Lazerte, B., Speyer, M., Hanna, J.E., Donaldson, J., 1988. Manganese in the Canadian environment. Ottawa, Ontario, National Research Council of Canada, Associate Committee on Scientific Criteria for Environmental Quality (NRCC No. 26193).
- Torrente, M., Colomina, M.T., Domingo, J.L., 2005. Metal Concentrations in Hair and Cognitive Assessment in an Adolescent Population. *Biol. Trace Elem. Res.* 104, 215-221.
- Torres-Agustín, R., Rodríguez-Agudelo, Y., Schilman, A., Solís-Vivanco, R., Montes, S., Riojas-Rodríguez, H., Cortez-Lugo, M., Ríos, C., 2013. Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children. *Environ. Res.* 121, 39-44.
- Tslev, D.L., Langmyhr, F.J., Gunderson, N., 1977. Direct atomic absorption spectrometric determination of manganese in whole blood of unexposed individuals and exposed workers in a Norwegian manganese alloy plant. *Bull Environ. Contam. Toxicol.* 17, 660-666.

US Department of Health and Human Services, 2018. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Updated Tables, March 2018, Volume One.

US Environmental Protection Agency, 1984. Health assessment document for manganese: final report. Report EPA-600/8-83-013F.

Viana, G.F.S., Carvalho, C.F., Nunes, L.S., Rodrigues, J.L.G., Ribeiro, N.S., Almeida, D.A., Ferreira, J.R.D., Abreu, N., Menezes-Filho, J.A., 2014. Noninvasive biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects in environmentally exposed adults in Brazil. *Toxicol. Lett.* 231, 169-178.

Vimercati, L., Baldassarre, A., Gatti, M.F., Gagliardi, T., Serinelli, M., De Maria, L., Caputi, A., Dirodi, A., Galise, I., Cuccaro, F., Assennato, G., 2016. Non-occupational exposure to heavy metals of the residents of an industrial area and biomonitoring. *Environ. Monit. Assess.* 188, 673.

Wang, D.X., Du, X.Q., Zheng, W., 2008. Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. *Toxicol. Lett.* 176, 40–7.

World Health Organization, 2005. Manganese and its compounds: environmental study.

Zheng, W., Fu, S.X., Dydak, U., Cowan, D.M., 2011. Biomarkers of manganese intoxication. *NeuroToxicology* 32, 1-8.

Zoni, S., Albini, E., Lucchini, R., 2007. Neuropsychological Testing for the Assessment of Manganese Neurotoxicity: A Review and a Proposal. *Am. J. Ind. Med.* 50, 812–830.